

Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**OSTEOARTRITE EQUINA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
E TERAPIAS ATUAIS**

Ana Catarina Silva Cabete

Orientador

Prof. Dr. Tiago De Melo Silva Ramos Pereira

Co-orientadores

Dra. Daniela Cristina Magalhães Teixeira

Dr. Heath Qualls

Porto 2018

Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**OSTEOARTRITE EQUINA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
E TERAPIAS ATUAIS**

Ana Catarina Silva Cabete

Orientador

Prof. Dr. Tiago De Melo Silva Ramos Pereira

Co-orientador

Dra. Daniela Cristina Magalhães Teixeira

Dr. Heath Qualls

Porto 2018

Resumo

O presente relatório é o culminar do estágio curricular o qual tem como objetivo concluir o Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. O estágio foi dividido em duas partes, tendo passado as primeiras oito semanas no 3º Esquadrão a Cavalo da GNR em Braço de Prata, Lisboa, e as restantes oito no *Weatherford Equine Medical Center*, Weatherford (WEMC), Texas.

Na primeira parte do estágio tive oportunidade de acompanhar a Dra. Daniela Teixeira no seu dia-a-dia com os cavalos da GNR, tanto no 3º como no 4º esquadrão (instalações com um efetivo total de 358 animais). Realizei tratamentos diários, limpeza e desinfeção de feridas e administração de medicamentos; acompanhei os mais diversos casos clínicos com respetivos diagnósticos e exames médico e imagiológicos associados; contactei com as práticas básicas de dentística e abordagem de tratamento de cólica e acompanhei provas de obstáculos dentro e fora das instalações da Guarda (nomeadamente no Polo Equestre de Rio Frio e na Sociedade Hípica Portuguesa).

Na segunda parte do estágio contactei com uma realidade da medicina equina bastante diferente, em ambiente hospitalar e numa área onde o cavalo é um animal de prestígio e com diversos propósitos, desde cavalos de *cutting*, *reining*, *barrel* e *racing*. As instalações do WEMC são compostas por uma sala de consultas e radiologia, laboratório, uma sala de cirurgia e três estábulos (o principal, com vinte e quatro boxes, um estábulo dedicado a claudicações com um picadeiro de sílica e quinze boxes e um estábulo exterior de isolamento com 5 boxes). Auxiliei nos tratamentos e rondas diárias, *check in* de emergências (sobretudo cólicas e feridas traumáticas), exames radiográficos, assisti a injeções intra-articulares, cirurgias diversas (maioria casos de aparelho locomotor) e acompanhei casos clínicos em algumas emergências fora do hospital. Tendo em conta a altura do ano (Janeiro e Fevereiro), foi possível familiarizar-me com alguns casos de neonatologia, visto que o hospital recebe as éguas algumas semanas antes do parto (muitas delas recetoras do centro de reprodução anexo que lhe pertence), para garantir que são acompanhadas durante o mesmo e que há um devido acompanhamento da cria pelo menos durante os primeiros três dias de vida.

O tema da presente dissertação surge pela vontade de querer estudar algo que seja útil no dia-a-dia do médico veterinário de cavalos, sobretudo no nosso país, além da casuística de osteoartrite que acompanhei em ambas as partes do estágio. Os cavalos “coxos e mancos” constituem grande parte das chamadas recebidas por nós e a abordagem aos mesmos, desde um bom exame clínico, escolha de meios de diagnóstico complementares e, por fim, a escolha de um tratamento e manejo adequado são fundamentais para a recuperação do animal, sobretudo em animais de competição.

Este relatório final de estágio está dividido em três partes: casuística, revisão bibliográfica e apresentação de 2 casos clínicos sobre o tema escolhido.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à minha família, especialmente aos meus pais, José e Augusta, porque sem vocês e sem o vosso apoio não me teria sido possível chegar até aqui. Um obrigada especial também ao meu Emílio que aturou todas as crises nervosas durante a época de exames e foi a minha âncora durante estes 6 anos. O que seria de mim sem ti?

Em segundo, à minha “trupe”, aos P&♥ (Eulália Alves, Francisca Sousa, Ana Grave, Sofia Batista e Diogo Dias), que me fizeram sentir em casa mesmo estando longe dela, que fizeram do Porto a minha segunda casa e se tornaram a minha família de coração. Obrigada pelos almoços, lanches, jantares e afins – que o tempo não nos separe e esses eventos continuem a existir!

Um obrigada também às minhas amigas do secundário e ao Manteigas, porque fizeram parte do processo pré-faculdade e nunca se afastaram. Que continuemos assim! Obrigada por acreditarem sempre nas minhas capacidades e aturarem as minhas conversas demasiado “técnicas” (vocês sabem!).

Ao ICBAS, a faculdade que me acolheu, e ao seu corpo docente, especialmente ao meu orientador e professor Dr. Tiago Pereira que pacientemente respondeu às minhas perguntas, me forneceu contactos e me permitiu ter 6 meses de estágio incríveis.

De seguida, um obrigada especial à minha co-orientadora, Daniela Teixeira (e à Guarda Nacional Republicana) por toda a paciência, simpatia, transmissão de conhecimentos e, principalmente, por me ter ensinado a “ver cavalos a andar”. Espero que a amizade permaneça!

Por último, a toda a equipa do *Weatherford Equine Medical Center*, que me acolheu durante 2 meses durante os quais aprendi bastante, me permitiu contactar com uma forma de trabalhar bem diferente e me fez sentir em casa quando todo um oceano me separava dela.

Aos cavalos, por me cativarem, por se deixarem adestrar quando toda a força da natureza está do seu lado. À Esperta, porque sem ela nada neste mundo me faria prever que acabaria a estagiar nesta área.

Lista de abreviaturas

ADAM – *A disintegrin and metalloproteinase*

AINEs – Anti-inflamatórios não-esteróides

BMSCs – *Bone marrow stem cells* (células estaminais derivadas da medula óssea)

CA – Cartilagem articular

COMP – *Cartilage oligomeric matrix protein*

COX – Ciclo-oxigenase

CS – Sulfato de condroitina

DMOADs - *disease-modifying osteoarthritic drugs*

GAGs – Glicosaminoglicanos

GNR – Guarda Nacional Republicana

HA – Ácido hialurónico

IA – Intra-articular

IGF – *Insulin-like growth factor*

IL-1 – Interleucina-1

IL-1r – *Interleukin-1 receptor*

IL-1ra – *Interleukin-1 receptor antagonist*

IM – Intramuscular

IRAP – *Interleukin-1 receptor antagonist protein*

ITD – Intertársica distal

IV – Intravenosa

MA – Membros anteriores

MAD – Membro anterior direito

MAE – Membro anterior esquerdo

MEC – Matriz extracelular

MP – Membros posteriores

MPA – Acetato de metilprednisolona

MPD – Membro posterior direito

MPE – Membro posterior esquerdo

MSCs – *Mesenchymal stem cells*

OA – Osteoartrite

PG – Prostaglandinas

PGAGs – Glicosaminoglicanos polissulfatados

PGE₂ – Prostaglandina E2

PO – *Per os*

PRP – Plasma rico em plaquetas

SC – Subcutâneo

SCA – Soro condicionado autólogo

SMOADs - *symptom-modifying osteoarthritic drugs*

TA – Acetonido de triancinolona

TGFβ – *Transforming growth factor beta*

TIMP – *Tissue inhibitor of matix metalloproteinase*

TMT - Tarsometatársica

TNFα – Fator de necrose tumoral alfa

WEMC – *Weatherford Equine Medical Center*

Índice geral

Resumo	i
Agradecimentos.....	ii
Lista de abreviaturas	iii
Índice geral.....	v
Casuística	viii
Procedimentos	xi
I – Revisão Bibliográfica	1
1. A articulação.....	1
1.1. Cápsula articular	1
1.2. Cartilagem articular	2
1.2.1. Condrócitos	2
1.2.2. Colagénio	2
1.2.3. Proteoglicanos	3
1.2.4. Outras moléculas da matriz extracelular	3
1.2.5. A lubrificação articular.....	3
1.2.6. Osso subcondral	4
2. Osteoartrite e sinais clínicos.....	4
2.1. Etiopatogenia da OA.....	4
2.2. Artrite traumática.....	5
2.2.1. Importância da sinovite na patogenia da osteoartrite.....	5
2.2.2. Metaloproteinases	5
2.2.3. Prostaglandinas	6
2.2.4. Radicais livres	6
2.2.5. Citocinas	6
2.2.6. Moléculas anabólicas.....	7
2.3. Reparação da cartilagem articular.....	7
3. Diagnóstico da OA.....	7
3.1. Diagnóstico clínico	7
3.2. Diagnóstico imagiológico	8

3.2.1.	Radiologia.....	8
3.2.2.	Ecografia	8
3.2.3.	Cintigrafia nuclear	9
3.2.4.	Tomografia computadorizada	9
3.2.5.	Ressonância magnética	9
3.2.6.	Artroscopia.....	10
3.2.7.	Termografia.....	10
4.	Tratamento	10
4.1.	Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).....	11
4.1.1.	AINEs não seletivos	11
4.1.1.1.	Fenilbutazona	11
4.1.1.2.	Flunixin Meglumina	11
4.1.1.3.	Ácido meclofenâmico.....	12
4.1.2.	AINEs COX-2 seletivos	12
4.1.2.1.	Cetoprofeno	12
4.1.2.2.	Carprofeno	12
4.1.2.3.	Meloxicam	12
4.1.2.4.	Firocoxib.....	12
4.2.	Anti-inflamatórios esteroides (glucocorticoides).....	12
4.2.1.	Acetonido de triancinolona	13
4.2.2.	Acetato de metilprednisolona (MPA)	14
4.2.3.	Betametasona	14
5.	Ácido hialurônico	14
5.1.	Associação com glucocorticoides	15
5.2.	Via intravenosa	15
6.	Glicosaminoglicanos polissulfatados (PGAGs).....	15
7.	Polyglycan®.....	16
8.	Nutracêuticos.....	16
8.1.	Glucosamina.....	16
8.2.	Sulfato de condroitina.....	17
8.3.	Glucosamina + Sulfato de condroitina	17

8.4.	Extrato de soja e abacate	17
8.5.	Ácidos gordos	17
9.	Bifosfonatos	18
10.	Tetraciclina.....	18
11.	Terapias celulares/biológicas	19
11.1.	Soro condicionado autólogo/IRAP®.....	19
11.2.	Plasma rico em plaquetas (PRP).....	20
11.3.	Células estaminais mesenquimatosas (MSCs).....	20
12.	Stanozolol.....	21
13.	Hidrogel de poliacrilamida 4%	21
14.	Artroscopia	22
15.	Outras terapias complementares.....	22
15.1.	AINes tópicos.....	22
15.2.	Dimetilsulfóxido (DMSO)	23
15.3.	Ferração corretiva	23
15.4.	Passadeira aquática.....	23
15.5.	Terapia por ondas de choque.....	23
II –	Casos clínicos.....	24
	Caso clínico 1.....	24
	Caso clínico 2.....	26
III –	Conclusão.....	28
IV –	Bibliografia	29
V –	Anexos.....	32

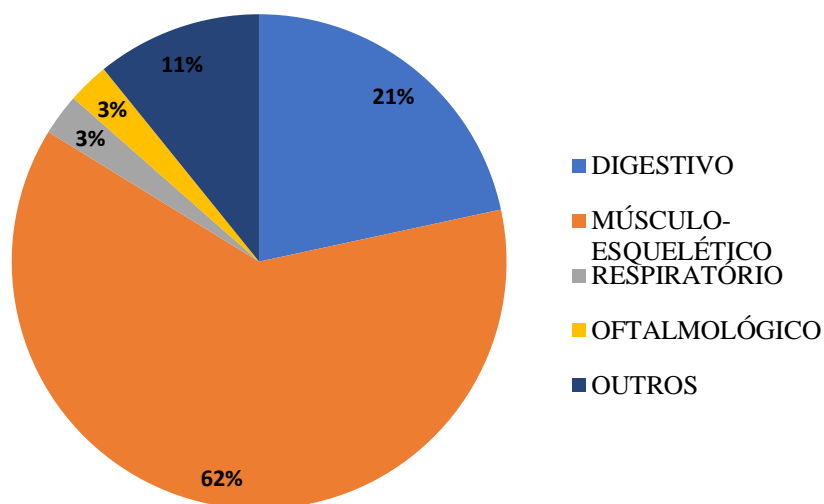
Casuística

Sistema/Local	GNR	WEMC	Total
DIGESTIVO	8	35	43
Cólica médica	6	23	29
Dilatação cecal	0	1	1
Impactação cólon menor	0	6	6
Impactação cólon maior	0	2	2
Impactação flexura pélvica	0	2	2
Impactação proximal	0	4	4
Etiologia desconhecida	6	8	14
Cólica cirúrgica	0	4	4
Deslocamento dorsal à direita	0	1	1
Lipoma mesentérico	0	2	2
Volvo cólon maior	0	1	1
Colite	0	3	3
Diarreia crónica	0	1	1
Fratura dentária (109)	0	1	1
Infeção por <i>Gastrophilus</i>	0	2	2
Palatite/"Boca cheia"	2	0	2
Rutura de reto	0	1	1
MÚSCULO-ESQUELÉTICO	23	115	138
Abcesso do casco	0	2	2
Bursite bicipital	0	1	1
Celulite	1	3	4
Constricção ligamento anular	0	1	1
Desmite ligamento sesamóideu reto	0	1	1
Desmite ligamento suspensor do boleto	3	4	7
Fratura de escápula	0	1	1
Fratura de mandíbula	0	1	1
Fratura de placa epifisária (rádio)	0	1	1
Fratura de rádio	0	1	1
Fratura 3ª falange	0	1	1
Laminite crónica	1	1	2
Lesão nervo radial	1	1	2
Linfangite	2	1	3
Miosite	0	1	1
Necrose asséptica sesamóide proximal	0	1	1
Osteoartrite	15	70	85
Art. Carpometacárpica	0	1	1
Art. Femorotibiopatelar	0	5	5
Art. Interfalângica proximal	1	4	5

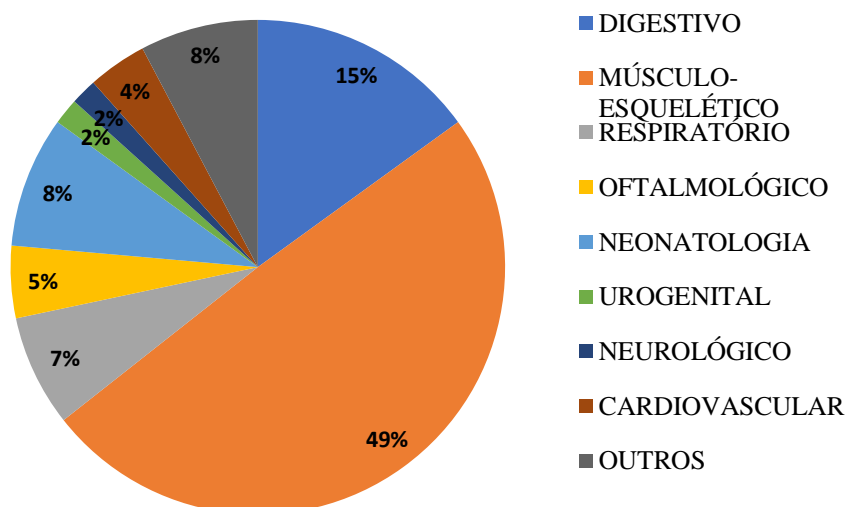
Art. Interfalângica distal	4	8	12
Art. Intertársica proximal	4	3	7
Art. Intertársica distal	5	13	18
Art. Radiocárpica	0	2	2
Art. Tarsometatársica	1	4	5
Art. Tibiotársica	0	2	2
Osteocondrite dissecante	0	5	5
Art. Femorotibial	0	2	2
Art. Intercárpica	0	2	2
Art. metacarpofalângica	0	1	1
Quisto subcondral (côndilo medial do fêmur)	0	3	3
Rutura total do tendão flexor digital profundo	0	1	1
Sequestro ósseo	0	4	4
Tenossinovite bainha digital	0	3	3
Tendinite do tendão flexor digital profundo	0	4	4
Tendinite do tendão flexor digital superficial	0	3	3
RESPIRATÓRIO	1	17	18
Gurma	0	6	6
Hemorragia pulmonar induzida pelo exercício	0	1	1
Pneumonia	1	10	11
OFTALMOLÓGICO	1	11	12
Abcesso fúngico	0	2	2
Carcinoma de células escamosas	0	1	1
Edema da córnea	0	2	2
Laceração palpebral	0	1	1
Úlcera da córnea	1	4	5
Uveíte crónica	0	1	1
NEONATOLOGIA	0	20	20
Diarreia neonatal	0	5	5
Deformidade angular	0	5	5
Deformidade flexora	0	1	1
Febre de origem desconhecida	0	1	1
Hérnia escrotal	0	1	1
Hérnia umbilical	0	1	1
Paragem cardio-respiratória	0	2	2
Rutura de bexiga	0	1	1
Stress respiratório	0	2	2
Trombocitopenia imunomediada	0	1	1
UROGENITAL	0	4	4
Aborto	0	2	2
Placentite	0	2	2
Tumor ovário	1	0	1

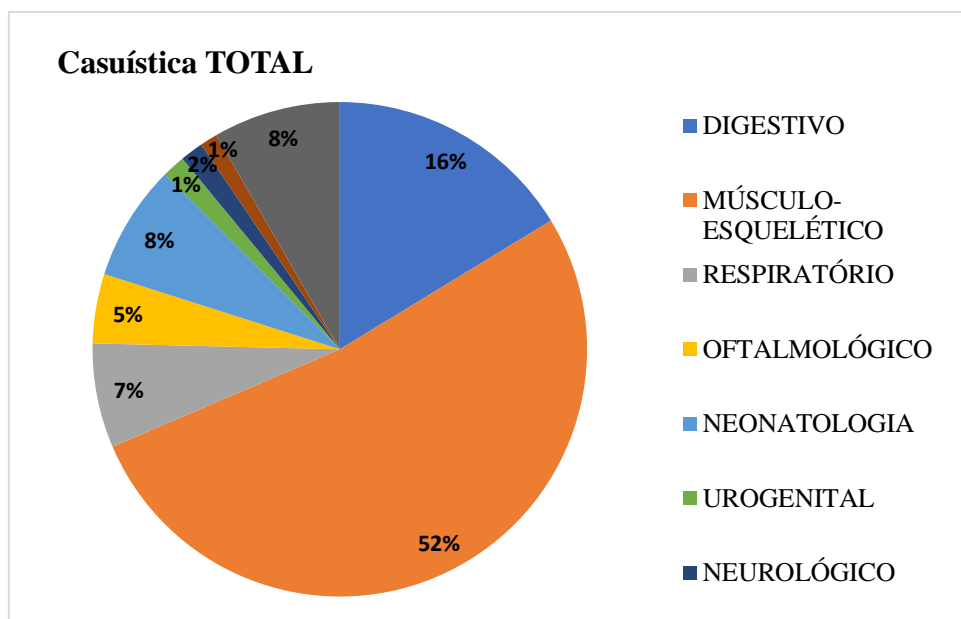
NEUROLÓGICO	0	4	4
EPM (<i>Equine protozoal myeloencephalitis</i> – <i>S. neurona</i>)	0	2	2
Intoxicação por moxidectina (poldro)	0	1	1
Parálise facial	0	1	1
CARDIOVASCULAR	0	9	3
Bloqueio AV 2º grau	0	1	1
Vasculite	0	2	2
OUTROS	4	18	22
Feridas traumáticas	4	15	19
Púrpura hemorrágica	0	1	1
Otite externa	0	2	2

Casuística GNR



Casuística WECM





Procedimentos

Procedimento/Local	GNR	WEMC	Total
Abdominocentese	0	12	12
Administração de álcool (Everclear® Grain alcohol) nas art. intertársica distal e tarsometatársica	0	2	2
Administração de plasma	0	26	26
Administração de solução de iodo no ligamento patelar medial	0	1	1
Administração IA de IRAP (Orthokine® vet irap)	0	66	66
Art. Femorotibial	0	53	53
Art. Metacarpo/tarsofalângica	0	12	12
Art. Interfalângica distal	0	1	1
Administração IA de metilprednisolona (Depo-medrol®) + Polyglycan®	0	84	84
Art. Interfalângica proximal	0	10	10
Art. Intertársica distal	0	38	38
Art. Tarsometatársica	0	36	36
Administração IA de triancinolona (Retardosteroide®)	6	0	6
Art. metacarpofalângica	1	0	1
Art. Interfalângica distal	5	0	5
Administração IA de triancinoloa (Kelanog®) + Ácido hialurónico (Hyvisc®)	0	29	29
Art. Femorotibial	0	2	2
Art. Metacarpo/tarsofalângica	0	22	22

Art. Interfalângica distal	0	5	5
Administração IM	62	15	77
Administração IV	47	32	79
Administração SC	0	3	3
Aplicação de aparelho de gesso	0	13	13
Artrodese da art. Interfalângica proximal	0	1	1
Artroscopia	0	5	5
Art. Femorotibial	0	2	2
Art. Intercárpica	0	2	2
Art. Metacarpofalângica	0	1	1
Bloqueio anestésico IA	0	2	2
Bloqueio anestésico perineural	9	22	31
Câmara hiperbárica	0	1	1
Castração	0	5	5
das quais criptorquídeos	0	2	2
Cesariana	0	2	2
"Coaching"/Provas	9	0	9
Colocação de parafuso transcondilar subcondral (fémur medial)	0	2	2
Deservação da cauda (injeção de álcool)	0	6	6
Desmotomia do ligamento anular palmar	0	1	1
Desparasitação	108	2	110
Ecografia abdominal	0	24	24
Ecografia aparelho locomotor	1	19	20
Ecografia aparelho reprodutor	0	14	14
Ecografia pulmonar	0	11	11
Endoscopia	0	7	7
Entubação nasogástrica	0	58	58
Enucleação	0	1	1
Eutanásia	2	16	18
Exame do aparelho locomotor	29	23	52
Extração do dente de lobo	0	2	2
Extração do dente 109	0	1	1
Gastroscoopia	0	3	3
Grosagem dentária	3	8	11
Infiltração cervical ecoguiada	0	2	2
Infiltração sacro-ilíaca ecoguiada	0	4	4
Injeção intra-ocular de voriconazole	0	1	1
Lavagem broncoalveolar	0	2	2
Lavagem da bainha digital	0	7	7
Lavagem do canal nasolacrimal	2	0	2
Lavagem intra-uterina	0	8	8
Nebulização	0	9	9

Necrópsia	0	2	2
Neurectomia digital palmar	0	2	2
OPU (<i>ovum pick up</i>)	0	2	2
Palpação transretal	0	22	22
Parto natural	0	14	14
Perfusão regional de amicacina	0	2	2
Perfusão regional de Tildren®	0	1	1
Radiografia axial	0	12	12
Radiografia membros	70	125	195
Resenho	4	0	4
Resolução de fístula reto-vestibular	0	1	1
Resolução de úlcera profunda da córnea (flap conjuntival)	0	2	2
Terapia por ondas de choque	0	11	11
Transfaunação	0	3	3
Transfusão sanguínea	0	1	1
Vacinação	108	6	114

I – Revisão Bibliográfica

1. A articulação

Uma articulação é uma estrutura composta por dois ou mais ossos e, conforme os movimentos permitidos entre eles, pode ser classificada em 3 tipos: sinartrose, anfiartrose ou diartrose. A primeira representa uma articulação imóvel, como é o caso dos ossos do crânio, a segunda é um tipo de articulação com algum movimento, como acontece com as vértebras e, por fim, a diartrose é totalmente móvel, sendo exemplo desta a maioria das articulações das extremidades (McIlwraith 2002). A diartrose, ou articulação sinovial, é composta pelas superfícies articulares ósseas cobertas por cartilagem articular (CA) e rodeadas por uma cápsula e ligamentos que conferem a estabilidade essencial para a sua normal função (Caron 2003).

1.1. Cápsula articular

A cápsula articular é composta por duas partes, uma fibrosa (exterior) que é a continuação do periósteo ou pericôndrio, e uma celular (interior), mais conhecida por membrana sinovial. A parte fibrosa é importante na estabilização da articulação, sendo composta sobretudo por colagénio tipo I. A membrana sinovial é responsável pela fagocitose, regulação do conteúdo proteico e ácido hialurónico do líquido sinovial e regeneração sinovial (McIlwraith 2002). É representada por duas camadas: a íntima e a subíntima/subsinovial (Sutton *et al.* 2009). Delineia todas as estruturas intra-articulares com exceção da cartilagem e tem boa vascularização/enervação. A íntima é constituída por sinoviócitos classificados em 2 grandes grupos: tipo A, com função macrofágica, e tipo B, fibroblastos responsáveis pela produção de colagénio, fibronectina e ácido hialurónico (HA) (McIlwraith 2002; Sutton *et al.* 2009). O HA é um glicosaminoglicano (GAG) não-sulfatado e é responsável pela viscoelasticidade, lubrificação da articulação e atua como barreira à difusão de componentes do plasma e leucócitos para o líquido sinovial (Goodrich 2006). Em cavalos com doença articular a diminuição da viscosidade do líquido sinovial é um achado comum devido à baixa concentração de ácido hialurónico (Caron 2003). Os sinoviócitos sintetizam vários mediadores inflamatórios que intervêm na patogénese da osteoartrite (Caron 2003). A subíntima é essencial para a regeneração dos sinoviócitos dado o seu elevado grau de vascularização; permite a troca de nutrientes e metabolitos, funcionando como uma barreira que controla a composição do líquido sinovial (Caron 2003; McIlwraith 2002).

1.2. Cartilagem articular

A cartilagem articular (CA) é a peça-chave para o funcionamento normal de uma articulação: permite o movimento e o suporte de peso com a mínima fricção e o amortecimento de choques mecânicos. É um tecido avascular, sem vasos linfáticos ou enervação, dependendo do líquido sinovial como fonte de nutrientes. Os ciclos compressão-relaxamento facilitam a difusão de nutrientes e a remoção de detritos, o que torna essencial o movimento e explica os malefícios da imobilização da articulação. A CA é composta por água (65-80%), colagénio (10-30%), proteoglicanos (5-10%) e condrócitos (< 2%) (Caron 2003). Histologicamente são visíveis 4 zonas (anexo 1): (1) Tangencial, ou superficial, com condrócitos achatados e fibras de colagénio paralelas à superfície articular; (2) Transicional, ou intermédia, com condrócitos arredondados, sozinhos ou em pares, e fibras de colagénio com orientação aleatória; (3) Radiada, ou profunda, com condrócitos organizados em colunas e fibras de colagénio orientadas radialmente; (4) Calcificada, com condrócitos em diversos estados de degeneração e onde a cartilagem é mineralizada (McIlwraith 2002). Entre as duas últimas zonas há uma linha basofílica, denominada “*tide mark*” ou *tide line*”, cuja função é desconhecida (Caron 2003).

1.2.1. Condrócitos

Os condrócitos são responsáveis pela produção da matriz extracelular (MEC), constituída por colagénio, proteoglicanos, glicoproteínas e água (McIlwraith 2002). Tal como os sinoviócitos têm a capacidade de produzir HA, o qual permite a formação de agregados de proteoglicanos (Goodrich 2006). São ainda responsáveis pela produção de enzimas proteolíticas. Para manter a MEC é necessário que haja um equilíbrio entre a sua produção e degradação, processos essencialmente mediados pelos condrócitos (Caron 2003).

1.2.2. Colagénio

O colagénio tipo I constitui cerca de 90% do colagénio total do corpo. Está presente na pele, tendões, osso e dentina (Eurell & Van Sickle 2006). Quando nos referimos à cartilagem, o colagénio tipo II é o mais abundante (aproximadamente 90% da CA). Tem função de suporte e dele depende a sua força tênsil. É constituído por 3 aminoácidos idênticos que formam uma tripla-hélice que por sua vez, através de “*cross-links*”, se organiza em fibrilhas (Caron 2003). As ligações entre as triplas-hélices são importantes para a rigidez e força tênsil cartilágnea, para as quais também contribui o diferente arranjo estrutural nas diferentes zonas referidas. Além do colagénio tipo II, outros tipos estão presentes, embora em menor quantidade (tipo VI, IX, XI, XII e XIV),

ajudando na estabilização das fibrilhas de colagénio tipo II (McIlwraith 2002). O *turnover* do colagénio tipo II é elevado durante o crescimento, mas limitado nos adultos (Caron 2003).

1.2.3. Proteoglicanos

O espaço entre as fibrilhas de colagénio é ocupado por proteoglicanos, moléculas formadas por um *core* proteico com cadeias laterais de glicosaminoglicanos (GAGs). O principal proteoglicano presente na MEC é o *aggrecan*, o qual forma agregados através da sua ligação com o ácido hialurónico. Os principais GAGs são o sulfato de queratina e o sulfato de condroitina (CS) (McIlwraith 2002). O CS é um polissacarídeo de cadeia longa que representa 80% dos GAGs da CA, cuja função é criar pressão osmótica. Está também presente na MEC do osso, ligamentos e tendões (Goodrich 2011). Existem 2 tipos de sulfato de condroitina: o 4 e o 6, sendo que o primeiro está presente na cartilagem imatura e os seus níveis diminuem à medida que o animal cresce, passando o 6 a ser quase exclusivo (Baccarin et al. 2012; McIlwraith 2002). As cadeias de GAGs são carregadas negativamente, ligando-se facilmente às moléculas de água, característica responsável pela rigidez compressiva da cartilagem e capacidade de dissipar a carga a que está sujeita (Caron 2003).

1.2.4. Outras moléculas da matriz extracelular

Além do colagénio e dos proteoglicanos, existem outras proteínas importantes na MEC, como é o caso da *decorin* e da fibronectina, pequenos proteoglicanos responsáveis pela regulação do tamanho do colagénio tipo II. Articulações com osteoartrite têm uma maior concentração de fibronectina, pelo que se pensa que esta esteja implicada nos eventos catabólicos da patologia (Caron 2003). A condronectina e as *cartilage oligomeric matrix protein* (COMP) são glicoproteínas igualmente importantes na MEC: a primeira é responsável pela adesão dos condrócitos ao colagénio tipo II (McIlwraith 2002) e a segunda pela regulação do crescimento celular, estando em maior quantidade na zona proliferativa da cartilagem (Caron 2003).

1.2.5. A lubrificação articular

A lubrificação da articulação depende de 2 sistemas, conforme esta esteja sobrecarregada ou não. No primeiro caso, a lubrificação é considerada hidrostática e depende da água libertada pela MEC durante a compressão cartilágnea; no segundo caso é mediada pela lubricina e pelo ácido hialurónico, que se ligam à CA oposta e evitam o contacto direto (Caron 2003).

1.2.6. Osso subcondral

O osso subcondral dá suporte à CA e tem a função de absorção de choques. A última é permitida pela maior deformabilidade da cortical e trabéculas quando comparada às mesmas estruturas da diáfise óssea. Quando há esclerose subcondral, a capacidade de absorção de choques é inferior e a CA é sobrecarregada (Caron 2003).

2. Osteoartrite e sinais clínicos

A osteoartrite (OA) é uma doença das articulações caracterizada pela degeneração progressiva da CA e acompanhada por alterações ósseas e dos tecidos moles envolventes (McIlwraith et al. 2012; Caron 2003). É responsável pela diminuição da performance desportiva e estima-se que 60% dos casos de claudicação sejam devidos a OA. As articulações mais afetadas são a metacarpofalângica e a intercárpica no caso dos cavalos de corrida (Hunt & Northrop 2011); a femorotibial no caso dos cavalos de performance estilo *western* (McIlwraith et al. 2012) e a intertársica distal e tarsometatársica no caso dos cavalos de obstáculos e concurso completo (Maher & Snyder 2011). Os sinais clínicos podem incluir dor, claudicação, sinovite, articulação rígida à palpação, crepitação e diminuição da amplitude do movimento e/ou passada. Estes sinais podem piorar após atividade física ou após um período de inatividade (Sutton et al. 2009).

2.1. Etiopatogenia da OA

Existem 3 teorias para o aparecimento da OA: (1) a cartilagem tem alterações nas suas propriedades biomecânicas e falha na resposta a cargas normais (nunca descrita no cavalo), (2) trauma recorrente do osso subcondral, com consequente microfratura ou lesão secundária da cartilagem, tanto por perda de suporte como por libertação de citocinas (McIlwraith et al. 2012). A hipótese de que a esclerose subcondral pode levar a lesão da cartilagem pela diminuição da absorção de choques não é considerada como um pré-requisito para o desenvolvimento da patologia, mas sim como agravante do processo. (3) A agressão mecânica constante (artrite traumática) é a responsável pelas alterações cartilagíneas numa CA normal, sendo esta a hipótese mais comum para a explicação do aparecimento da OA no cavalo (Caron 2003). Além destas 3 teorias, há outros fatores predisponentes a ter em conta como instabilidade articular (laxidão/rutura de ligamentos/tendões ou falta de suporte muscular), obesidade (porque a leptina estimula a atividade dos condrócitos) ou ainda hereditariedade (não foi ainda identificada no cavalo). Independentemente da causa, o desenvolvimento da patologia está sempre associado a uma cascata

de processos mediados por citocinas, enzimas proteolíticas e outras substâncias pro-inflamatórias (Carmona & Prades 2009). A cascata inflamatória pode ser encontrada no anexo 2 deste documento.

2.2. Artrite traumática

As agressões mecânicas constantes são responsáveis pela sinovite, capsulite, lesões ligamentosas, fraturas intra-articulares e lesão do menisco. As duas primeiras são *per si* sinais de OA e as seguintes são fatores predisponentes desta patologia ao criar instabilidade articular. O trauma articular pode ser dividido em 3 tipos: (I) Sinovite e capsulite traumáticas, sem lesão cartilágnea óbvia, (II) CA lesada ou rutura de estruturas articulares/peri-articulares, (III) OA pós-traumática, com as alterações típicas da patologia (McIlwraith 2011b).

2.2.1. Importância da sinovite na patogenia da osteoartrite

A sinovite/capsulite é a causa mais comum de degradação da CA (McIlwraith 2011b). Há um aumento da produção de mediadores inflamatórios que são responsáveis pelas alterações bioquímicas e estruturais da articulação, nomeadamente metaloproteinases, prostaglandinas, radicais livres e citocinas como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (McIlwraith 2011b; Sutton et al 2009).

2.2.2. Metaloproteinases

As metaloproteinases (MMP) são sintetizadas pelos condrócitos e sinoviócitos e podem ser divididas em collagenases (MMP-1, 8 e 13), gelatinases (MMP-2 e 9) e estromolisinas (MMP-3, 10 e 11). São produzidas na sua forma inativa e ativadas através de ação enzimática (tripsina, plasmina ou até as próprias MMPs). Sabe-se ainda que a IL-1 é capaz de estimular a produção de MMPs. A collagenase 3 (ou MMP-13) é a principal MMP envolvida na degradação do colagénio tipo II. As agrecanases (ou *A disintegrin and metalloproteinase* - ADAM) são as principais responsáveis pela degradação do *aggrecan* e pela depleção de proteoglicanos na OA. Numa cartilagem saudável a produção de MMPs é inibida pelos *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase* (TIMPs). A sua produção, nomeadamente do TIMP-1, TIMP-2 e TIMP-3, é atribuída aos condrócitos. Quando há um desequilíbrio entre a produção de TIMPs e a de enzimas proteolíticas há um aumento da taxa de degradação da MEC (McIlwraith 2011b; Caron 2003).

2.2.3. Prostaglandinas

As prostaglandinas, especialmente a PGE₂, são encontradas em grande quantidade nas articulações inflamadas e têm um papel relevante no desenvolvimento da OA (Caron 2003). Promovem vasodilatação, aumento da percepção da dor, sobre-expressão de ativador de plasminogénio, depleção de proteoglicanos (inibindo a sua produção e estimulando a sua degradação) e desmineralização óssea. São produzidas pelos condrócitos sob influência da IL-1 e TNF α (McIlwraith 2011b).

2.2.4. Radicais livres

Os radicais livres (superóxido, hidroxilo e peróxido de hidrogénio) têm a capacidade de degradar o ácido hialurónico e, no caso do superóxido, as cadeias alfa de colagénio. São encontrados em maior quantidade no líquido sinovial de articulações com OA. O anião superóxido pode combinar-se com o óxido nítrico para formar espécies reativas ainda mais potentes, como o anião peroxinitrito e radicais hidroxilo, que causam dano celular e tecidual (McIlwraith 2011b). Primeiro acreditava-se que o óxido nítrico tivesse um efeito negativo para a articulação (Carmona & Prades 2009), hoje pensa-se que poderá ter um efeito protetor (McIlwraith 2011b).

2.2.5. Citocinas

As principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogénese da OA são a IL-1 e o TNF α , as quais se encontram em quantidade superior no líquido sinovial de articulações afetadas quando comparadas a articulações saudáveis (Sutton et al. 2009). A IL-1 diminui a produção de proteoglicanos e colagénio tipo II, induzindo a síntese de enzimas proteolíticas, de PGE₂ e óxido nítrico e tem capacidade de inibir as TIMP. Além disto, pensa-se que possa estar envolvida no processo de osteofitose pela estimulação de células-tipo osteoblasto (Caron 2003). O efeito da IL-1 depende dos seus 2 agonistas, IL-1 α e IL-1 β , que ao se ligarem ao recetor de membrana (IL-1r) vão ativar uma cascata intracelular que culmina na transcrição de genes e produção de MMPs, agreganase e PGE₂. A inibição deste recetor através do seu antagonista (IL-1ra) é capaz de travar a degradação da CA (McIlwraith 2011b). O TNF α é responsável pela degradação da MEC e inibição da produção de proteoglicanos e colagénio tipo II, além de estimular a síntese de IL-1 (Caron 2003). Atualmente pensa-se que a IL-1 seja a principal citocina envolvida na patogénese inicial e estádios avançados da OA, enquanto que ao TNF α se associa mais à morbilidade e dor, bem como ao processo inicial da OA (McIlwraith 2011b).

2.2.6. Moléculas anabólicas

Durante o desenvolvimento da OA são produzidas moléculas anabólicas numa tentativa de contrabalançar os efeitos nefastos das moléculas catabólicas anteriormente referidas, as quais acabam por predominar relativamente às primeiras, com progressão da patologia. As principais moléculas anabólicas são os fatores de crescimento: *insulin-like growth factor* (IGF) e *transforming growth factor beta* (TGF β). A IGF-1 encontra-se elevada na cartilagem imatura, onde promove a diferenciação dos condrócitos e a síntese da MEC, estando diminuída na cartilagem matura, na qual antagoniza os efeitos da IL-1 e reduz o catabolismo da MEC. Apesar de a sua síntese aumentar em articulações com OA, a atividade da proteína que se liga a ela e a inibe está também aumentada (esta proteína poderá ser assim um alvo terapêutico para a OA no futuro). O TGF β tem efeitos semelhantes ao IGF-1, mas parece ser menos potente. Este fator de crescimento participa ainda na formação de osteófitos que, apesar de perpetuarem o ciclo inflamatório, promovem estabilidade articular (Carmona & Prades 2009).

2.3. Reparação da cartilagem articular

O fator limitante do tratamento da osteoartrite é a dificuldade de reparação dos defeitos osteocondrais. São 3 os caminhos que contribuem para a reparação da CA: (1) reparação intrínseca, dependente da mitose dos condrócitos e algum aumento na produção de colagénio e proteoglicanos, (2) reparação extrínseca, dependente do osso subcondral e da metaplasia de tecido conjuntivo em elementos cartilagíneos, (3) fluxo de matriz, dependente da migração da cartilagem da periferia para o centro do defeito. O processo de reparação depende ainda de outros fatores como a profundidade e tamanho do defeito, a sua localização e peso aplicado nessa zona da articulação e a idade do animal (McIlwraith 2011b).

3. Diagnóstico da OA

3.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico inicia-se muitas vezes com queixas por parte do cavaleiro de diminuição de performance ou recusa e/ou intolerância a certos exercícios. Este diagnóstico é feito com base na informação fornecida pelo cavaleiro (anamnese) e na observação do cavalo *a posteriori*, que passa sempre por um exame de claudicação. Este divide-se em 2 partes: o exame estático e o exame dinâmico. O exame estático passa pela observação do animal, primeiro à distância e depois mais perto, avaliando a conformação e condição corporal, aprumos, ferração e

procurando assimetrias musculares e entre membros. Segue-se uma palpação cuidada próximo-distal dos membros em apoio e disto-proximal com os membros em flexão procurando alterações de temperatura, dor, inchaço, aderências ou assimetrias. No caso do casco, utiliza-se a pinça de cascos para pesquisa de dor. A palpação do pescoço e linha dorsal é realizada em último. A manipulação passiva das articulações é muitas vezes feita aquando do exame dinâmico. O exame dinâmico consiste na observação do cavalo a passo e a trote, primeiro em linha reta e depois em círculo, em piso duro e mole, de forma a determinar qual ou quais os membros envolvidos na claudicação e qual o grau da mesma. O médico veterinário deve observar o movimento da cabeça, assimetrias na passada, altura do arco da passada e sua fase de suspensão, alcance da passada e sua fase de apoio, ângulo de flexão das articulações, grau de extensão do boleto, musculatura do ombro e assimetrias no movimento de garupa. Seguem-se os testes de flexão, que visam acentuar a claudicação e perceber melhor qual a articulação afetada (Baxter & Stashak 2011a), e os bloqueios perineurais e/ou intra-articulares, que visam confirmar ou identificar o local onde se encontra a dor. Os bloqueios perineurais podem ser úteis na identificação da região da claudicação, mas os bloqueios intra-articulares são mais específicos e eficientes quando se quer confirmar que a claudicação tem origem numa estrutura sinovial, como é o caso da OA (Baxter & Stashak 2011b).

3.2. Diagnóstico imagiológico

3.2.1. Radiologia

É o método *standard* de diagnóstico em cavalos com doença articular. As alterações comuns na OA incluem presença de osteófitos, diminuição do espaço articular, esclerose, lise ou degeneração cística do osso subcondral (Valdéz-Martínez & Park 2011). Em último caso a OA pode levar a anquilose. A radiologia é um método prático, acessível, seguro e económico, no entanto, tem baixa sensibilidade e lesões focais graves podem passar despercebidas. É importante relembrar que não há correlação entre o grau de claudicação ou diminuição da performance e as alterações radiográficas, nem correlação entre estas e a degeneração evidente da CA que pode ser encontrada numa artroscopia (Caron 2003).

3.2.2. Ecografia

A grande vantagem do seu uso é a identificação de alterações nos tecidos moles que ocorrem tipicamente na fase inicial da OA. Estas alterações podem passar por identificação e localização de quantidades anormais de fluido na articulação, espessamento da cápsula articular e/ou membrana sinovial, lesão ligamentosa intra ou peri-articular, presença de osteófitos e/ou entesófitos, fragmentos osteocondrais e irregularidades na cartilagem e osso subcondral. As

limitações deste método diagnóstico incluem o uso em articulações cobertas por grandes massas musculares ou por estruturas que não permitam a difusão dos ultrassons (Caron 2003).

3.2.3. Cintigrafia nuclear

Quando comparada aos restantes métodos permite obter informação sobre o metabolismo ósseo. É usado um radiofármaco injetável (bifosfonatos marcados com radioisótopos, que se ligam aos microcristais de hidroxapatita do osso, dependendo de um adequado suprimento sanguíneo para tal) e as imagens são obtidas 3-4 horas após a injeção. A maior concentração do fármaco é encontrada no osso subcondral e nas zonas de osteofitose. É, no entanto, um método pouco específico visto que a resposta normal do osso à maioria das agressões é aumentar o seu *turnover* e, tal como a radiografia, o grau de claudicação pode não estar relacionado com as lesões encontradas. A utilização mais comum da cintigrafia é em casos de fraturas incompletas e lesões de stress (Caron 2003).

3.2.4. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada utiliza um gerador de raios-X rotativo que permite obter imagens através de cortes transversais das várias partes do corpo. É um excelente método para identificar alterações no tecido ósseo e está indicada para o estudo de articulações com OA, patologia no osso subcondral, quistos ósseos e fraturas completas. Permite ainda a reconstrução a 3 dimensões das estruturas de interesse. As desvantagens passam pela disponibilidade do equipamento, preço, necessidade de anestesia geral e a incapacidade de obter uma boa imagem completa do rádio e tíbia (García-Lopez 2003).

3.2.5. Ressonância magnética

Este método baseia-se no princípio de que, quando sujeitos a um campo eletromagnético, os prótons hidrogénio (maioritariamente da água e gordura corporais) emitem uma corrente elétrica alternada mesurável. Ao contrário da tomografia computadorizada, é mais indicada para o estudo de tecidos moles. As grandes vantagens são a elevada resolução e a capacidade de obter imagens de todos os componentes da articulação de forma não invasiva. A desvantagem é o preço e, por conseguinte, a disponibilidade. É um método sensível e específico para identificar defeitos na CA, permite caracterizar a quantidade e qualidade do líquido sinovial e possui boa sensibilidade para detetar osteófitos e defeitos no osso subcondral (Caron 2003).

3.2.6. Artroscopia

É um método invasivo mas muito útil para aceder a lesões na membrana sinovial, CA, osso subcondral e ligamentos intra-articulares (como o cruzado anterior ou o intercárpico medial palmar) quando outros métodos não o permitem. Quando comparada à ressonância magnética possibilita uma melhor avaliação da CA, especialmente nas articulações do carpo e boleto; quando em conjunto com a ecografia, é um ótimo meio diagnóstico no caso das articulações femoropatelar e femorotibial (McIlwraith 2011a). É o *gold standard* para definir o grau de doença articular (McIlwraith et al. 2012) e, no caso da OA com degeneração da CA pode observar-se fibrilhação, erosão ou linhas de desgaste na cartilagem (Goodrich & Nixon 2006).

3.2.7. Termografia

Consiste na representação da temperatura superficial de um objeto (neste caso, da pele) numa imagem: termograma – permite assim detetar inflamação de forma não invasiva. Quando normais, as articulações têm uma temperatura inferior às estruturas vizinhas (com exceção do tarso, devido à presença da veia safena medialmente) mas, quando inflamadas, é visível uma área oval de maior temperatura centrada na articulação ou, no caso das articulações distais do membro, uma área circular. É também possível detetar adesões da cápsula articular, onde se nota um padrão de aumento de temperatura e a restante articulação normal. Apesar disto, não há uma correlação entre a termografia e a lesão articular, sabendo-se apenas que o padrão muda cerca de 2 semanas antes do aparecimento dos sinais clínicos, o que torna este método útil na prevenção de lesões (Turner 2011).

4. Tratamento

O tratamento da osteoartrite tem como objetivo a redução da dor e atrasar o processo degenerativo da CA. Neste sentido, a supressão da sinovite e da capsulite são uma prioridade, visto que os mediadores inflamatórios produzidos levam à degradação da CA (Goodrich & Nixon 2006).

Os fármacos com efeito condroprotetor são conhecidos por *disease-modifying osteoarthritic drugs* (DMOADs), enquanto que os que apenas reduzem o grau de claudicação são *symptom-modifying osteoarthritic drugs* (SMOADs) (McIlwraith 2010a). As opções terapêuticas são várias e cabe ao médico veterinário adequá-las a cada caso, devendo intervir sempre o mais cedo possível (o que nem sempre acontece, iniciando o tratamento já numa fase subaguda a crónica da patologia) (Goodrich & Nixon 2006).

4.1. Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs)

A sua utilização é recorrente no tratamento da osteoartrite devido aos seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e anti-piréticos. O seu mecanismo de ação deve-se à inibição da ciclo-oxigenase (COX), enzima que permite a conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas (PG). A COX tem 2 isoenzimas com diferentes funções. A isoenzima 1 (COX-1) leva à produção de PG implicadas na normal função do trato gastrointestinal, sistema renal e homeostase vascular; a COX-2 está maioritariamente ligada ao processo inflamatório mediado pelos macrófagos e sinoviócitos. A toxicidade dos AINEs pode ser atribuída à inibição da COX-1, cujas consequências são nefrotoxicidade e úlceras gástricas. Os fármacos que inibem seletivamente a COX-2 parecem ser uma opção mais segura (Goodrich & Nixon 2006).

Os AINEs mais usados são a fenilbutazona e a flunixinina meglumina, sendo menos comum o uso do cetoprofeno e do carprofeno. A via preferencial é PO, recorrendo-se à IV em casos de inflamação aguda para um efeito mais rápido (Goodrich 2011).

4.1.1. AINEs não seletivos

4.1.1.1.Fenilbutazona

A fenilbutazona liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, é metabolizada no fígado e excretada via renal. A via PO é a mais usada segundo a bibliografia, mas é também prática comum em Portugal o uso IV (Phenylarthrite®). Para obter um rápido pico de concentração plasmática o animal deve estar em jejum 1 hora antes e após a administração. O seu efeito dura até 24h e doses de 2,2mg/Kg BID são seguras, podendo reduzir-se para SID conforme a severidade da dor. Em casos severos pode administrar-se 2,2mg/Kg/dia durante meses, em conjunto com protetores gástricos (Goodrich & Nixon 2006; Goodrich 2011).

4.1.1.2.Flunixinina Meglumina

É usada sobretudo em lesões de tecidos moles e em menor extensão em casos de OA, pois o seu custo não compensa quando comparada à fenilbutazona. A dose recomendada é 1,1mg/Kg SID e a sua absorção está também dependente do estado alimentar do animal. O seu efeito inicia-se 2 horas após administração e persiste até às 30h. É segura, sendo que usada numa dose 3 vezes superior à recomendada PO durante 15 dias não produziu efeitos secundários (Goodrich 2011). A formulação IV é também utilizada.

4.1.1.3.Ácido meclofenâmico

O ácido meclofenâmico é utilizado sobretudo em casos de síndrome navicular, OA ou laminite. Tem um início de ação retardado quando comparado aos outros AINEs (36 a 96 horas) e atinge concentrações elevadas no líquido sinovial e CA, pelo que se torna útil na OA. A dose recomendada é 2,2mg/Kg SID 5 a 7 dias (Goodrich 2011).

4.1.2. AINEs COX-2 seletivos

4.1.2.1.Cetoprofeno

Restringido às vias IV e IM e de eficácia inferior aos restantes AINEs (mesmo sendo um excelente analgésico) é pouco usado. É rapidamente absorvido, acumulando-se no local da inflamação, e eliminado, o que pode explicar a sua baixa toxicidade. A dose recomendada é de 2,2mg/Kg (Goodrich & Nixon 2006).

4.1.2.2.Carprofeno

Pode ser usado via IV numa dose de 0,7mg/Kg ou PO a 1,4mg/Kg SID. Num estudo *in vitro* reduziu a produção de PGE₂, aumentou a síntese de proteoglicanos e diminuiu a libertação de GAGs da CA (Goodrich & Nixon 2006).

4.1.2.3.Meloxicam

Este AINE pode ser utilizado no tratamento de doenças músculo-esqueléticas crónicas ou em lesões de tecidos moles. A dose recomendada é 0,6mg/Kg SID até 14 dias e está disponível para administração PO ou IV (Goodrich 2011).

4.1.2.4.Firocoxib

O firocoxib é um AINE relativamente recente e mais seguro que os restantes pela sua ação exclusiva sobre a COX-2. A dose mais eficaz no tratamento de casos de claudicação crónica é 0,1mg/Kg PO SID (Goodrich 2011).

4.2.Anti-inflamatórios esteroides (glucocorticoides)

Usados quase exclusivamente por via IA, os glucocorticoides são os anti-inflamatórios mais potentes no tratamento da doença articular. São inibidores da fosfolipase-A, impedindo a formação de ácido araquidónico e, consequentemente, das PG e leucotrienos (anexo 3)(Goodrich & Nixon 2006). A sua ação é mediada por recetores citoplasmáticos que modificam a transcrição genética (McIlwraith 2010b). Diminuem a vasodilatação, inibem a marginação e a diapedese dos

leucócitos, são anti-agregantes plaquetários e inibem a formação de óxido nítrico. Pela sua capacidade de travar a formação de IL-1, TNF α e MMPs, são considerados DMOADs (Goodrich 2011). A sua presença leva à produção de uma proteína que bloqueia a via de sinalização mediada pela proteína NF- κ B, essencial na produção de algumas citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para o seu efeito anti-inflamatório (Goodrich & Nixon 2006). Apesar das inúmeras vantagens, os glucocorticoides têm sido apontados como causa de degradação da CA, com diminuição do tamanho dos condrócitos até necrose dos mesmos, diminuição do conteúdo e síntese de GAGs, inibição da produção de proteoglicanos e hipocelularidade (Goodrich 2011). Foram feitos vários estudos neste sentido, concluindo que os efeitos adversos dependem do fármaco usado, da concentração, duração do tratamento e de fatores relacionados com as células/tecidos articulares (Goodrich & Nixon 2006).

O *flare* pós-injeção IA é uma das complicações desta via de administração. É um fenómeno auto-limitante, mas que causa desconforto ao animal, sendo necessário recorrer aos AINEs. Outra complicação mais grave é a infeção pós-injeção, cuja incidência é baixa mas que pode ser difícil de tratar. Para prevenir infeções IA é aconselhável fazer uma boa assepsia pré-injeção e combinar os glucocorticoides com amicacina. A reação ocorre normalmente 10 dias após a administração. É recomendada a artrocentese para distinguir *flare* de infeção (Goodrich 2011).

Os glucocorticoides mais usados são o acetonido de triancinolona (TA), o acetato de metilprednisolona (MPA) e acetato de betametasona (McIlwraith 2012; Goodrich 2011). A dose e duração de ação de cada um podem ser encontradas no anexo 4.

É aconselhável um período de descanso mínimo de 24 horas após uma injeção IA antes do cavalo retornar ao trabalho, podendo fazê-lo gradualmente após esse período. Isto permite uma melhor eficácia terapêutica dada a melhor penetração do fármaco nos tecidos intra-articulares (admite-se que o movimento da articulação iria acelerar a *clearance* farmacológica) (McIlwraith 2010b).

4.2.1. Acetonido de triancinolona

Quando usado em doses baixas, tanto *in vitro* como *in vivo*, tem a capacidade de inibir as MMPs sem efeitos negativos na MEC. A dose recomendada é de 6-12mg/articulação (Goodrich 2011).

Os seus efeitos positivos são a diminuição do grau de claudicação, aumento da concentração de ácido hialurónico (HA) e GAGs no líquido sinovial, menor infiltração de células inflamatórias na membrana sinovial e menor hiperplasia da íntima e fibrose da subíntima (McIlwraith 2010b), o que faz da TA um SMOAD e um DMOAD (McIlwraith et al. 2012). Estudos

demonstram ainda uma alteração no metabolismo da CA tanto na articulação injetada como na contra-lateral, capacidade esta que não é observada nos outros glucocorticoides (Goodrich 2011).

4.2.2. Acetato de metilprednisolona (MPA)

O seu uso é controverso devido a vários estudos que demonstram os seus efeitos prejudiciais na CA, incluindo necrose dos condrócitos, diminuição da síntese de proteoglicanos e da síntese de procolagénio. Os efeitos benéficos incluem a redução da transcrição de IL-1 β , TNF α e MMPs. A dose utilizada parece ser a chave para determinar qual dos efeitos predomina. Apesar de alguns estudos indicarem que 10-40mg/articulação é o ideal para inibir a inflamação e preservar a CA, a dose normalmente utilizada varia entre 40-100mg/articulação (Goodrich 2011). Tendo em conta a melhoria clínica que provoca, a MPA é uma SMOAD; ao contrário da TA não é uma DMOAD pelos seus efeitos negativos na CA (McIlwraith et al. 2012).

A maioria dos clínicos acredita que é melhor utilizar este fármaco em articulações menos móveis (como as intertársica distal e tarsometatársica) e como forma de provocar anquilose, mas até à data não há evidência científica que o comprove (McIlwraith 2010b).

4.2.3. Betametasona

Quando utilizada na dose recomendada *in vivo* (3-18mg/articulação) não provoca quaisquer efeitos adversos (McIlwraith 2010b). É um anti-inflamatório eficaz em casos pós-cirúrgicos de artroscopia em que a inflamação persiste semanas após a mesma (McIlwraith et al. 2015).

5. Ácido hialurónico

Na osteoartrite há despolimerização de ácido hialurónico (HA) pelo que se recorre ao HA exógeno como forma de reforçar/repor o HA perdido. Além disso, estudos *in vitro* sugerem o seu papel anti-inflamatório ao inibir a quimiotaxia, proliferação e migração leucocitária, reduzir a produção de PG pelos macrófagos, captar radicais livres de oxigénio e diminuir as enzimas catabólicas (Goodrich 2006). Este GAG possui ainda efeitos analgésicos (Goodrich 2011; McIlwraith 2010a) e a sua administração exógena potencia a produção de HA de elevado peso molecular pelos sinoviócitos (Goodrich 2011). A sua eficácia como DMOAD foi comprovada pela redução da fibrilhação da cartilagem articular ao dia 70 após 3 administrações (14, 21 e 28 dias) de 20mg de HA IA (McIlwraith et al. 2012).

Existem várias formulações de HA no mercado que variam sobretudo no peso molecular. O uso de formulações de alto ou baixo peso molecular depende da escolha do clínico dado que

ainda não há estudos que comprovem qual dos dois é mais eficaz. É importante ponderar bem quando usar ou não HA, uma vez que é um produto caro e com melhores resultados quando utilizado em articulações em que a degeneração não é ainda avançada (Goodrich 2011).

5.1. Associação com glucocorticoides

O uso de HA com MPA ou TA é comum, apesar de se poder utilizar só HA em casos de sinovite suave a moderada (McIlwraith 2010a). Alguns clínicos acreditam que o uso de HA pode diminuir os efeitos deletérios da MPA, mas não há provas científicas suficientes para o afirmar. Já o uso de HA com TA parece lógico pela obtenção de um efeito DMOAD e SMOAD (McIlwraith 2010b). Ao recorrer ao HA é possível baixar a dose de glucocorticoides; o efeito clínico é também prolongado pela associação, especialmente nas articulações mais móveis (Goodrich 2011).

5.2. Via intravenosa

Está indicada quando se pretende reduzir a inflamação em mais que uma articulação ou como forma de prevenir o processo inflamatório em cavalos com elevada carga de trabalho. Quando comparada à via IA, é mais eficaz no controlo da inflamação do que em atuar como DMOAD. Os efeitos do HA IV podem ser explicados pela elevada vascularização da membrana sinovial, permitindo assim uma exposição maior dos sinoviócitos ao fármaco. O peso molecular que parece controlar melhor a inflamação varia entre 0,5 e 1×10^6 Da (Goodrich 2011).

6. Glicosaminoglicanos polissulfatados (PGAGs)

Existem 2 tipos de PGAGs disponíveis, um de origem animal (Adequan®) e outro de origem vegetal (polissulfato de pentosano). O principal constituinte do Adequan® é o sulfato de condroitina, obtido a partir de um extrato de pulmão e traqueia de bovinos. Ambos são DMOADs e são utilizados com o objetivo de prevenir, retardar ou reverter lesões na CA (McIlwraith 2010a). Pela sua capacidade para reduzir o grau de claudicação é considerado um SMOAD. Reduz a remodelação óssea consequente à OA, estimula a produção de HA, inibe a produção de mediadores inflamatórios, especialmente PGE_2 , e diminuiu a produção de MMPs (Goodrich 2011).

A via de administração mais comum é IM, apesar da via IA ser mais eficaz. Como a última predispõe a infeções, é recomendado injetar também amicacina (125-250mg). Quando IA a frequência de administração é semanal durante 3 a 5 semanas na dose de 250mg. Para a via IM, a recomendação é de 500mg cada 3 a 5 dias até 5 a 7 tratamentos (Goodrich 2011). Caso se recorra ao polissulfato de pentosano, a dose é de 3mg/Kg, 1 vez por semana durante 4 semanas (McIlwraith 2010a).

7. Polyglycan®

É um produto composto por HA, sulfato de condroitina e N-acetil-D-glucosamina destinado ao uso IA. Frisbie et al. testaram a sua eficácia num modelo de OA onde se criou um fragmento osteocondral na articulação intercárpica e se administrou posteriormente o fármaco nos dias 0, 7, 14 e 28 pós-cirurgia, tendo observado uma melhoria no grau de claudicação, proliferação óssea e espessura das erosões cartilagueas (Goodrich 2011).

8. Nutracêuticos

Um nutracêutico é definido como qualquer substância considerada um alimento, ou parte dele, que possa ser administrada oralmente e que estimule a produção de matérias-primas ou ative vias de sinalização bioquímicas necessárias ao normal funcionamento de um organismo. É um suplemento que visa aliviar os efeitos adversos, combater a falta de resposta total às terapias convencionais ou tentar prevenir problemas articulares. O seu uso não substitui os fármacos, apenas complementa a terapêutica. Não existe regulamentação específica relativa à aprovação destes produtos para a sua comercialização, o que leva a que os estudos sobre a sua eficácia sejam poucos ou inexistentes e por isso não se deve assumir que não têm efeitos secundários. (Goodrich 2011; McIlwraith 2010a). Serão abordados apenas os nutracêuticos que parecem ser mais relevantes (estudos efetuados e uso clínico).

8.1. Glucosamina

É um precursor das subunidades de dissacarídeos que compõem os proteoglicanos, sendo assim essencial para o crescimento e reparação da CA (Goodrich 2011; McIlwraith 2010a). Pode existir no mercado sob 3 formas: cloridrato de glucosamina, sulfato de glucosamina ou N-acetil-D-glucosamina. A sua acumulação na CA após administração oral é significativa. A concentração no líquido sinovial depende do estado inflamatório da articulação, sendo maior quando há sinovite (Goodrich 2011). Tem a capacidade de estimular a síntese de proteoglicanos e colagénio e inibir a degradação de proteoglicanos pela diminuição da produção de MMPs e agreganases. A estimulação da síntese de HA pelos sinoviócitos pode explicar os seus efeitos anti-inflamatórios. Parece ainda contrariar os efeitos deletérios da MPA mediados pela inibição da síntese de proteoglicanos. Os estudos *in vivo* são escassos e as doses utilizadas nos estudos *in vitro* nunca foram aplicadas em modelos humanos e animais, pelo que se deve ter cuidado com as extrapolações (Goodrich 2011).

8.2. Sulfato de condroitina

O sulfato de condroitina (CS) exógeno é de origem animal e o efeito clínico varia de acordo com a espécie/tecido de onde é extraído. A fonte e o peso molecular do produto utilizado vão determinar a sua absorção gastrointestinal e biodisponibilidade, atingindo elevadas concentrações no plasma, CA e líquido sinovial (Goodrich 2011). Após a administração PO, a concentração urinária de CS aumenta gradualmente e mantém-se elevada até 3 meses após o fim do tratamento, o que sugere um aumento do *turnover* da CA, numa tentativa de regenerar (Baccarin et al. 2012).

Estudos *in vitro* demonstram um bom efeito anti-inflamatório mediado pela estimulação da produção de HA pelos sinoviócitos, diminuição da produção de PGE₂ e óxido nítrico e inibição de MMPs e agreganases. Provocam também um aumento da expressão de TIMP-3 (Baccarin et al. 2012). Tanto a via PO como IM parecem ser eficazes na diminuição do grau de claudicação, mas PO leva mais tempo até exercer o seu efeito. Quando comparado aos PGAGs, a eficácia clínica é menor (Goodrich 2011).

8.3. Glucosamina + Sulfato de condroitina

A combinação dos 2 nutracêuticos parece ser sinérgica e benéfica para o metabolismo da CA uma vez que a glucosamina estimula a produção de GAGs e o CS inibe a degradação da MEC (Goodrich & Nixon 2006). Noutra perspetiva pode afirmar-se que a glucosamina é uma boa escolha para retardar a progressão da OA, enquanto que o CS é útil na melhoria dos sinais clínicos. A associação de moléculas é responsável pela diminuição do grau de claudicação, resposta aos testes de flexão e melhorias no alcance da passada (Goodrich 2011).

8.4. Extrato de soja e abacate

É um suplemento PO constituído por dois terços de óleo de soja e um terço de óleo de abacate. Os seus efeitos na CA *in vitro* são o aumento da produção de fatores de crescimento e *aggrecan* e a diminuição da expressão de MMPs, citocinas, óxido nítrico e PGE₂. Aplicado em estudos *in vivo* não parece levar a uma melhoria significativa dos sinais clínicos (Goodrich 2011). Esta associação é classificada como DMOAD por haver uma diminuição considerável da hiperplasia da íntima sinovial e uma melhoria do estado da CA (McIlwraith 2010a).

8.5. Ácidos gordos

Os ácidos gordos polinsaturados são ácidos gordos essenciais que compõem a membrana celular. São responsáveis pelo transporte de lípidos e precursores das hormonas eicosanóides envolvidas na regulação de processos inflamatórios. O seu interesse na OA passa pela redução ou

inibição do processo inflamatório e degradação da MEC mediados pelos condrócitos. Ainda assim, são necessários mais estudos para reforçar a sua utilidade nesta patologia (Goodrich 2011).

9. Bifosfonatos

São moléculas com a capacidade de inibir a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos e por isso têm sido usadas na síndrome navicular e na OA equina (Goodrich 2011). Após a sua administração IV, os bifosfonatos ligam-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita no osso, onde atuam como quelantes de cálcio e promovem a apoptose dos osteoclastos (Duesterdieck-Zellmer et al. 2012). Existem 2 moléculas disponíveis atualmente no mercado: tiludronato (Tildren®) e clodronato (Osphos®). O mecanismo pelo qual o tiludronato leva a uma melhoria clínica em casos de OA é desconhecido, mas pensa-se que altere o *turnover* do osso subcondral e metabolismo da CA. Os benefícios do tiludronato são dose-dependente: doses mais baixas são capazes de diminuir a degradação de proteoglicanos e a apoptose dos condrócitos (Duesterdieck-Zellmer et al. 2012).

A dose de Tildren® utilizada na Europa é 1mg/Kg. Com base na bibliografia consultada, ainda não se sabe qual a concentração que o fármaco atinge no líquido sinovial após administração IV, mas supõe-se que seja menor do que a atingida no plasma (9mg/L). Alguns clínicos utilizam o tiludronato IA sem haver estudos que comprovem a eficácia desta via: a dose utilizada é normalmente de 50mg em articulações com 25 a 30mL de líquido sinovial, o que implica uma concentração final de 1666 a 2000mg/L, que em última análise se considera prejudicial para a CA (Duesterdieck-Zellmer et al. 2012).

10. Tetraciclinas

A doxiciclina, antibiótico pertencente ao grupo das tetraciclinas, tem sido utilizada no tratamento da OA pelas suas capacidades de diminuir a síntese de MMPs, IL-1 e óxido nítrico. É por isso um DMOAD. Um estudo *in vitro* confirmou a diminuição da expressão genética de MMP-3 e MMP-13 utilizando a doxiciclina. O uso de baixas doses *in vivo* (5mg/Kg SID ou QOD) permite atingir uma concentração no líquido sinovial capaz de reduzir a expressão e quantidade de MMP-13. Essa concentração manteve-se abaixo da MIC₉₀ de muitos microrganismos patogénicos comuns no cavalo, o que sugere que as baixas doses não contribuem para a resistência aos antibióticos. Este estudo foi, no entanto, realizado em animais saudáveis nos quais se recolheu líquido sinovial e se expôs os sinoviócitos a IL-1. Perante isto, ainda será necessário estudar o efeito de baixas doses e baixa frequência de administração da doxiciclina em casos reais de OA (Maher et al. 2014).

11. Terapias celulares/biológicas

As terapias celulares/biológicas são relativamente recentes. Visam a promoção da reparação da cartilagem através do uso de materiais e agentes biológicos processados recorrendo à biotecnologia (Weinberger 2008). As mais comumente utilizadas em medicina equina são o soro condicionado autólogo(SCA)/Antagonista dos recetores da interleucina-1(IRAP), plasma rico em plaquetas (PRP) ou células estaminais mesenquimatosas (MSC).

11.1. Soro condicionado autólogo/IRAP®

O soro condicionado autólogo (SCA) é rico em IL-1ra, uma proteína capaz de inibir os recetores de IL-1 e travar a progressão da OA. Por este motivo tem sido largamente utilizado no controlo da inflamação intrassinovial (Goodrich 2011). É considerado um SMOAD e um DMOAD com base nos estudos efetuados, nos quais os cavalos tratados com IRAP® diminuíram o grau de claudicação e histologicamente tiveram uma diminuição da hiperplasia e hemorragia da membrana sinovial, bem como uma menor fibrilhação da CA (McIlwraith 2010a). O produto é útil em casos de OA não responsivos a glucocorticoides, em casos de lesão moderada da CA e como tratamento de suporte após artroscopia (Weinberger 2008).

O conceito de IRAP® foi criado por uma empresa alemã através do lançamento do Orthokine®, um kit que permite uma fácil obtenção da proteína. É feita uma colheita asséptica de sangue periférico (normalmente na jugular) para uma seringa que contém pequenas esferas de vidro embebidas em sulfato de crómio, capazes de estimular a produção de IL-1ra (e de outras citocinas) mediada pela ligação dos leucócitos às esferas (McIlwraith 2010a). A seringa é depois incubada a 37°C durante 24 horas e centrifugada 10 minutos a 3700rpm. O soro é recolhido em porções de 4-6mL para seringas estéreis e congelado (-18°C). Antes da administração é aquecido à temperatura ambiente (Weinberger 2008). É recomendado um total de 3 a 4 injeções IA com intervalo de uma semana entre cada (Goodrich 2011). O animal deve ficar parado na box cerca de 2 dias após a administração, andar a passo até à próxima e retomar o seu treino normal após a última injeção (Weinberger 2011).

Antes de existir Orthokine® a terapia com IL-1ra era genética: utilizava-se um vetor adenovírico que transferia a sequência genética que codifica a proteína diretamente para os sinoviócitos. Com a chegada do kit IRAP® e na inexistência de melhor vetor, esta terapia foi praticamente abandonada. Após a popularidade do IRAP®, a Arthrex Vet Systems lançou o IRAP II®, um produto melhorado e capaz de produzir IL-1ra em maior quantidade do que o primeiro e

com um rácio IL-1ra/IL-1 β aumentado (Hraha et al. 2011). A grande desvantagem do uso de IL-1ra é o preço: é um produto caro e que por isso não está ainda ao alcance de todos.

11.2. Plasma rico em plaquetas (PRP)

O PRP é um produto cuja concentração de plaquetas é superior à do sangue. Com o seu uso pretende-se otimizar o ambiente de reparação dos tecidos lesados ao introduzir uma grande quantidade de fatores de crescimento e outras moléculas bioativas. Os principais fatores de crescimento são provenientes da desgranulação dos α -grânulos das plaquetas. Entre os mais importantes estão o PDGF (*Platelet-derived growth factor*), TGF β e IGF-1 e 2 (McIlwraith et al 2015). O primeiro é importante na migração e proliferação celular, processos essenciais na reparação tecidular. É sobretudo aplicado em lesões de tendões e ligamentos, onde se demonstra eficaz principalmente quando administrado nas primeiras 2 a 4 semanas após a lesão (Goodrich 2011). Pichereau et al. (2014) trataram com sucesso casos de OA crónica do boleto não responsiva a glucocorticoides com recurso a PRP. No seu estudo administraram 3 doses de 3mL de PRP com 15 dias de intervalo e não houve qualquer reação adversa ao produto. Os níveis IL-1 β no fluido sinovial reduziram gradualmente ao longo do tratamento e os animais apresentaram uma diminuição do grau de claudicação, sendo que 80% voltaram a competir ao mesmo nível e sem recidivas durante 1 ano. Concluíram assim que o recurso a PRP pode ser uma alternativa eficaz e segura no tratamento da OA. Além disso, é um método de fácil processamento e barato (Pichereau et al. 2014).

11.3. Células estaminais mesenquimatosas (MSCs)

As MSCs são células indiferenciadas multipotentes capazes de se diferenciar e formar novas células mais especializadas. As mais utilizadas são as células estaminais derivadas da medula óssea (BMSCs) (McIlwraith et al. 2015). O seu uso está descrito no tratamento de quistos subcondrais, resolução de fraturas ou reparação da cartilagem mas são maioritariamente utilizadas com eficácia em lesões tendinosas, especialmente as de esforço (Goodrich 2011). As MSCs parecem ter afinidade para o tecido ósseo danificado e são capazes de localizar e fazer parte do processo de reparação das estruturas ósseas (ligamento cruzado, menisco e cartilagem). Estudos *in vivo* demonstram que o uso das BMSCs em animais com fragmentos osteocondrais provoca um aumento da PGE₂ no líquido sinovial, o que não faz desta terapêutica a ideal nesse caso específico de OA (McIlwraith 2010a; McIlwraith et al. 2015). O estudo mais promissor *in vivo* foi realizado em cabras com OA secundária a rutura do menisco medial e ligamento cruzado cranial. O uso de BMSCs permitiu a regeneração do menisco e atrasou a progressão da OA (McIlwraith 2010a).

12. Stanozolol

O stanozolol é um derivado sintético da testosterona com propriedades anabólicas e/ou androgénicas. Atua nos recetores androgénicos citoplasmáticos/nucleares, modulando a síntese proteica. A sua utilidade na OA deve-se à sua capacidade para estimular a proliferação de osteoblastos, a produção de matriz óssea e de fatores de crescimento, antagonizar os efeitos da IL-1 e, *in vitro*, reduzir a apoptose dos condrócitos através da redução da síntese de óxido nítrico e estimulação da produção de IGF-1. Em Itália está disponível no mercado e aprovado para utilização em cavalos (Spadari et al. 2015).

Spadari et. al verificaram o seu efeito clínico em casos de OA aguda e crónica. Neste estudo entrou um total de 60 cavalos, dos quais 31 sofriam de OA aguda (< 1 mês) e 29 de OA crónica apenas numa articulação. 10 cavalos de cada grupo serviram de controlo. A dose de stanozolol utilizada foi de 5mg/articulação e a frequência e duração do tratamento dependentes da evolução clínica de cada cavalo: nos casos de OA aguda, 1 a 4 administrações com 7 dias de intervalo até 21 dias de tratamento; nos casos de OA crónica, 1 a 6 administrações com 7 dias de intervalo até 35 dias de tratamento. 15 de 21 cavalos com OA aguda melhoraram significativamente com desaparecimento da claudicação; no grupo da OA crónica, 18 de 19 melhoraram, mas apenas em 11 deles a claudicação desapareceu completamente. As melhorias foram notáveis ao fim de 2 e 4 administrações, respetivamente. O líquido sinovial foi avaliado macroscopicamente tendo havido melhorias também neste parâmetro. Não foram notados quaisquer efeitos adversos além de algum inchaço auto-limitante em 6 animais após injeção. Os efeitos adversos dos esteroides anabólicos (comportamento masculino, atrofia testicular e insuficiência hepática) não são esperados dada a baixa dose utilizada. Tendo em conta que o stanozolol é considerado *dopping*, é aconselhado o seu uso fora do período de competição. Este estudo demonstra o potencial do tratamento com stanozolol que constitui assim uma alternativa terapêutica eficaz e segura em animais com OA numa articulação só (Spadari et al. 2015).

13. Hidrogel de poliacrilamida 4%

O hidrogel de poliacrilamida é um material biocompatível inerte, viscoelástico, não degradável e não imunogénico utilizado na OA humana por ser seguro e eficaz na redução dos sinais clínicos desta patologia. Em medicina veterinária equina a informação é ainda limitada, mas estudos anteriores utilizando este material numa concentração de 2,5% resultaram numa melhoria dos sinais clínicos da OA. Um estudo mais recente por McClure e Wang avaliou os efeitos da injeção IA de 2,5mL de hidrogel de poliacrilamida 4% em 28 cavalos com OA aos 45 e aos 90

dias após injeção. Dependendo do tipo de trabalho de cada cavalo foi recomendado um protocolo de recuperação diferente, sempre com descanso nos primeiros dias após injeção. 23 cavalos apresentaram melhorias significativas aos 45 dias e 21 deles aos 90 dias, tendo a maioria da resposta terapêutica ocorrido até aos 21 dias após injeção. Não foram detetados efeitos adversos. Este biomaterial pode ser assim uma boa alternativa no futuro, mas são necessários mais estudos para o confirmar, dado que neste estudo não foram incluídos casos controlo, não foi “cego” e o descanso inicial pode ter contribuído para a melhoria dos sinais clínicos (McClure & Wang 2017).

O mecanismo de ação do hidrogel é desconhecido, mas pensa-se que possa ser devido à semelhança entre a sua viscosidade e a viscosidade normal do líquido sinovial, permitindo assim recuperar esta característica. Além disso, não está sujeito à ação das MMPs o que lhe permite permanecer mais tempo na articulação quando comparado ao HA; contribui para a lubrificação sob cargas normais, protege a superfície da CA permitindo a formação de fibrocartilagem para reparação da mesma e poderá ajudar a preencher quistos subcondrais (McClure & Wang 2017).

14. Artroscopia

É um meio diagnóstico e também uma forma de tratar a osteoartrite. A principal indicação para este tipo de cirurgia é normalizar o interior da articulação para prevenir a progressão da degeneração da CA, pois uma vez estabelecida, esta não é reversível. É uma técnica minimamente invasiva que permite visualizar melhor as estruturas intra-articulares, logo um melhor exame diagnóstico, além da facilidade de remoção de fragmentos e desbridamento da cartilagem e tecidos moles articulares/peri-articulares. A fixação de fraturas intra-articulares sem grande manipulação é também uma vantagem. Apesar de ser preferida nos procedimentos referidos, no caso da artrodese a artrotomia continua a ser uma técnica mais apropriada. A lavagem intra-articular durante a artroscopia é importante na remoção de partículas soltas e do *debris* articular, especialmente na sinovite e OA (McIlwraith 2011c).

15. Outras terapias complementares

15.1. AINEs tópicos

Nos últimos anos apareceram várias pomadas com diclofenac na sua constituição. A formulação que contém este princípio ativo incorporado em lipossomas parece ser vantajosa, uma vez que é rapidamente absorvida e permite uma redução na produção de PGE₂ local. A dose recomendada é 7,3g BID (quando a concentração é 1%) e pode ser combinado com AINEs sistémicos tornando assim o tratamento mais eficaz (Goodrich 2011).

15.2. Dimetilsulfóxido (DMSO)

É um solvente químico que tem sido utilizado sozinho ou em associação com corticosteroides no tratamento da inflamação e edema agudos. Além da redução do edema, é capaz de inativar os radicais superóxido. Quando em conjunto com os corticosteroides permite uma melhor absorção destes, assim como uma redução da diluição necessária para estabilizar os lisossomas. Se for colocada uma ligadura, esta não deve ficar muito tempo porque o DMSO é irritante para a pele (Goodrich 2011).

15.3. Ferração corretiva

A ferração corretiva pode ser uma forma de prevenir a evolução da OA das articulações interfalângicas. O objetivo é diminuir a concussão devido ao impacto e o stress articular. É aconselhado o uso de ferraduras de alumínio ou de polímero sintético, palmilhas viscoelásticas e limitar a tração causada pela ferradura para diminuir a vibração a que as articulações estão sujeitas. O ideal é que o *break-over* seja movido no sentido palmar/plantar e biselar as margens do casco de forma a diminuir a tensão na cápsula articular e ligamentos colaterais (Parks 2011).

15.4. Passadeira aquática

A passadeira aquática permite reduzir os efeitos da carga do peso do animal nas articulações assim como a dor e a inflamação. Em medicina humana o recurso à passadeira aquática/natação permite aumentar a capacidade cardiovascular, aumentar a força muscular, diminuir o edema dos membros, melhorar a mobilidade articular e reduzir a dor e stress mecânico. Em cavalos tem efeitos benéficos na OA e na propriocepção (McIlwraith et al. 2015).

15.5. Terapia por ondas de choque

A terapia por ondas de choque consiste na utilização de ondas acústicas geradas fora do corpo que provocam um aumento de pressão nos tecidos-alvo, seguido por pressão negativa e retornando posteriormente à pressão nula. É um método não invasivo e fácil de aplicar indicado em casos de desmite do ligamento suspensor do boleto, periosteíte do III metacarpo e na OA das articulações distais do tarso. Ainda não se sabe exatamente qual o seu mecanismo de ação, mas estudos demonstram o seu efeito analgésico mediado pela diminuição da condução nervosa (Goodrich 2011). Este efeito foi também verificado num estudo realizado em cavalos no qual se induziu OA nas articulações intercárpicas, não tendo havido nenhum efeito DMOAD (Frisbie et al 2009). Contrariamente a este, estudos realizados em coelhos demonstram a capacidade DMOAD da terapia por ondas de choque, com redução da formação de óxido nítrico e da apoptose dos

condrócitos (Zhao et al 2012). Esta terapia pode assim ser um complemento no tratamento da OA, mas são necessários mais estudos para confirmar a sua eficácia, bem como para definir as variáveis adequadas a utilizar (pressão, duração do pulso, energia, frequência e profundidade do pulso) (Goodrich 2011).

II – Casos clínicos

Caso clínico 1

- Égua quarto-de-milha de pelagem lação
- 4 anos
- *Cutting horse*
- **História clínica:** Há 4 meses a égua apresentou-se à consulta com queixa de claudicação dos membros posteriores. Procedeu-se a um exame de claudicação no qual apenas o teste de flexão da soldra do membro posterior esquerdo foi positivo (1/5), pelo que se decidiu não intervir. Apresentou-se à consulta de novo com queixa de claudicação nos MP.
- **Exame de claudicação**
 - ✓ Exame estático: Distensão na zona medial de ambos os curvilhões, correspondente a efusão da articulação tarsometatarsica (TMT); Efusão medial na soldra do membro posterior esquerdo (MPE). Tudo o resto normal.
 - ✓ Exame dinâmico:
 - Linha reta – Claudicação 2+/5 MPE
 - Círculo para a esquerda – Claudicação 3/5 MPE
 - Círculo para a direita – Claudicação 2+/5 MPE
 - Teste de flexão – Positivo com grau 4/5 à flexão da soldra MPE e 1/5 à flexão do curvilhão do membro posterior direito (MPD)
 - Não foram realizados bloqueios perineurais/intra-articulares
- **Exames complementares de diagnóstico**
 - ✓ Radiografia:
 - Foram realizadas 2 projeções de soldra (latero-medial e caudo-cranial). Não foram encontradas quaisquer alterações radiográficas típicas de osteoartrite à exceção de algum grau de sinovite (anexo 5).

- Foram realizadas 3 projeções em cada curvilhão (latero-medial, dorsolateral-plantaromedial e dorso-plantar). Estava presente alguma remodelação óssea das articulações TMT e intertársica distal (ITD).
- ✓ Ecografia
 - Foi realizado um estudo ecográfico da articulação femorotibial do MPE, sendo notável apenas um aumento da quantidade de líquido sinovial e das vilosidades sinoviais.
- **Diagnóstico:** Osteoartrite da articulação femorotibial em estadio inicial e osteoartrite das articulações distais do tarso em estadio mais avançado.
- **Tratamento:**
 - ✓ Procedeu-se à infiltração IA de uma associação medicamentosa de 2 mL de Depo-medrol® (80mg de MPA), 2mL de Polyglycan® e 0,2mL (50mg) de sulfato de amicacina. O total de 4,2mL na seringa é dividido, injetando 1,6mL na articulação ITD e 2,6mL na TMT. Infiltraram-se ambas articulações distais do tarso dos dois MP. Este tratamento foi repetido ao fim de 6 e 10 meses (quando os testes de flexão de ambos os curvilhões foram positivos de novo).
 - ✓ Procedeu-se à infiltração IA de 4 mL de Orthokine® vet irap na articulação femorotibial do MPE. Este tratamento foi repetido com uma frequência aproximadamente semanal durante 6 meses. Após a 1ª injeção notou-se uma melhoria significativa no grau de claudicação, mas o fluido sinovial apresentava-se menos viscoso que o normal, tendo recuperado a viscosidade após 10 tratamentos com IRAP®. Ao fim de 8 meses após a 1ª injeção, voltou a tratar-se com IRAP e apresentava ainda efusão sinovial. A efusão desapareceu ao fim de 11 injeções, tendo-se procedido à 12ª administração de IRAP® de forma preventiva 10 meses após a consulta.
 - ✓ Administração de 500mg de flunixinina-meglumina (10mL Banamine®) coincidente com as administrações IA. Nos 5 dias seguintes a cada injeção foram administrados 2g de fenilbutazona (Vetribute®) PO SID.
- **Discussão:** A égua voltou a competir, retornando à performance inicial, pelo que se conclui que o tratamento foi bem sucedido. Relativamente ao protocolo terapêutico:
 - ✓ A utilização de acetato de metilprednisolona vai de encontro ao descrito na bibliografia. O fármaco foi utilizado nas articulações distais do tarso, as quais são pouco móveis e para as quais se aconselha o seu uso, pois a possível ocorrência de

anquilose como consequência dos efeitos nefastos da MPA é desejável. A dose utilizada (aproximadamente 40mg) vai de encontro ao recomendado.

- ✓ A associação com Polyglycan® é uma forma de adicionar ácido hialurónico, sulfato de condroitina e N-acetil-D-glucosamina à terapia, com a vista a favorecer o ambiente intra-articular e atrasar a degeneração da cartilagem. Esta associação é assim um pouco contraditória, uma vez que o uso de corticosteroides nas articulações distais do tarso pretende obter o efeito contrário, como referido no ponto anterior.
- ✓ A adição de sulfato de ampicilina à associação medicamentosa tem como objetivo prevenir a infeção intra-articular. A dose administrada foi de 25mg por articulação.
- ✓ A utilização de Orthokine® vet irap na soldra terá sido uma boa opção terapêutica pois apesar da quantidade de injeções necessárias, a claudicação desapareceu totalmente e conseguiu-se reverter a sinovite. O número de doses administradas excede o recomendado na bibliografia (Weinberger 2008): 2-3 doses.
- ✓ O uso de AINEs (nomeadamente flunixin meglumina IV e fenilbutazona PO) permite um efeito anti-inflamatório adicional que é benéfico em casos de OA. A utilização IV é responsável por um rápido efeito anti-inflamatório e a PO pela manutenção do mesmo nos dias seguintes.
- ✓ Não foram efetuados bloqueios anestésicos perineurais e/ou intra-articulares que poderiam ter sido úteis na identificação/confirmação da origem da claudicação.
- ✓ Infelizmente, apenas as radiografias de soldra foram cedidas para apresentação. Tive a oportunidade de visualizar o estudo radiográfico completo aquando da estadia no WEMC, que gentilmente me cedeu este caso clínico.

Caso clínico 2

- Égua *Warmblood* Holandês (KWPN) de pelagem castanha
- 8 anos
- Saltos de obstáculos (1,30 – 1,40m)
- **História clínica:** Apresentou-se à consulta com queixas de diminuição de performance, com recusas a saltar, mas ia continuando a fazer provas. Só apareceu à consulta no momento em que era notória uma claudicação evidente relatada pelo cavaleiro.
- **Exame de claudicação**

- ✓ Exame estático: Distensão articular de ambas as cápsulas articulares dos boletos dos membros anteriores (MA).
- ✓ Exame dinâmico:
 - Linha reta – Claudicação 2+/5 MA direito (MAD)
 - Círculo para a esquerda – Claudicação 2+/5 MAD
 - Círculo para a direita – Claudicação 3/5 MAD
 - Teste de flexão – Positivo a 90% em ambos os boletos dos MA
 - Bloqueios perineurais MAD:
 - ❖ Digital palmar – Negativo
 - ❖ Abaxial baixo – Negativo
 - ❖ 4 pontos baixos – 90% positivo. A claudicação passa para o MAE com grau 3/5
 - Bloqueios perineurais MAE:
 - ❖ Digital palmar – Negativo
 - ❖ Abaxial baixo – Negativo
 - ❖ 4 pontos baixos – 90% positivo. A égua ficou sem claudicação de ambos os MA.
- **Exames complementares de diagnóstico:**
 - ✓ Radiografia:
 - Foram realizadas 2 projeções (dorso-palmar e latero-medial) do boleto do MAD e MAE.
 - ❖ MAD: Era possível visualizar a distensão articular e presença de osteófitos periarticulares (anexo 6 e 7).
 - ❖ MAE: Achados semelhantes ao MAE, mas com menor grau.
- **Diagnóstico clínico:** Osteoartrite avançada em ambas as articulações dos boletos dos MA.
- **Tratamento:**
 - ✓ Foram injetados por via IA 10mg de acetonido de triancinolona (5mL Retardosteroide®) em ambas as articulações.
 - ✓ Repetiu-se este tratamento ao fim de 15 dias e 15 dias depois injetou-se ácido hialurônico.
- **Discussão:** Após o tratamento a claudicação desapareceu e a performance aumentou radicalmente. Voltou a competir 1 mês após a última utilização de corticosteroides. Passado 4 meses a claudicação voltou e o protocolo de tratamento foi repetido.

- ✓ A utilização do acetono de triancinolona tem como objetivo quebrar rapidamente o ciclo inflamatório na articulação, tentando evitar a progressão da osteoartrite que, neste caso e pela presença de osteófitos, é já avançada. A administração na articulação metacarpofalângica faz todo o sentido, dado o grau de mobilidade da mesma e a ausência de efeitos nefastos associados a este glucocorticoide. A dose utilizada (10mg) vai de encontro ao recomendado.
- ✓ Atendendo às lesões encontradas e à ausência de resposta a médio/longo prazo aos glucocorticoides, este animal beneficiaria da utilização de IRAP®, contudo devido ao constrangimento financeiro não é possível.

III – Conclusão

A osteoartrite é uma doença degenerativa em que alterações nomeadamente na cartilagem articular são responsáveis pela diminuição da performance desportiva e com custos associados. A sua deteção numa fase inicial é o ideal pois quanto mais cedo se quebrar o ciclo inflamatório, maior a probabilidade de sucesso do tratamento. O objetivo do tratamento passa por atrasar ou travar a progressão da degeneração da cartilagem articular. As opções terapêuticas são variadas, destacando-se o uso comum dos AINEs, dos glucocorticoides e do ácido hialurónico. O soro condicionado autólogo/IRAP® é uma opção muito promissora mas infelizmente não está ainda acessível para todos os casos, dado o custo elevado do kit.

Após a pesquisa efetuada e a bibliografia consultada, conclui-se que a existência de um tratamento 100% eficaz e sem reações adversas associadas é ainda ilusão. Tratar a osteoartrite é um desafio para o médico veterinário de cavalos e as probabilidades de sucesso dependem não só da fase em que a patologia é detetada e das alterações presentes ou dos fármacos escolhidos mas também da variação da resposta individual à terapêutica. Por isto mesmo, não há um protocolo a seguir: cabe ao clínico adaptar a terapêutica a cada animal.

A realização desta revisão bibliográfica permitiu-me adquirir o conhecimento básico sobre a osteoartrite e o seu tratamento. Tendo em conta a frequência com que esta patologia ocorre no dia-a-dia de um clínico de equinos, considero que a escolha do tema não poderia ter sido mais bem-sucedida, contribuindo assim para a minha formação como futura médica veterinária.

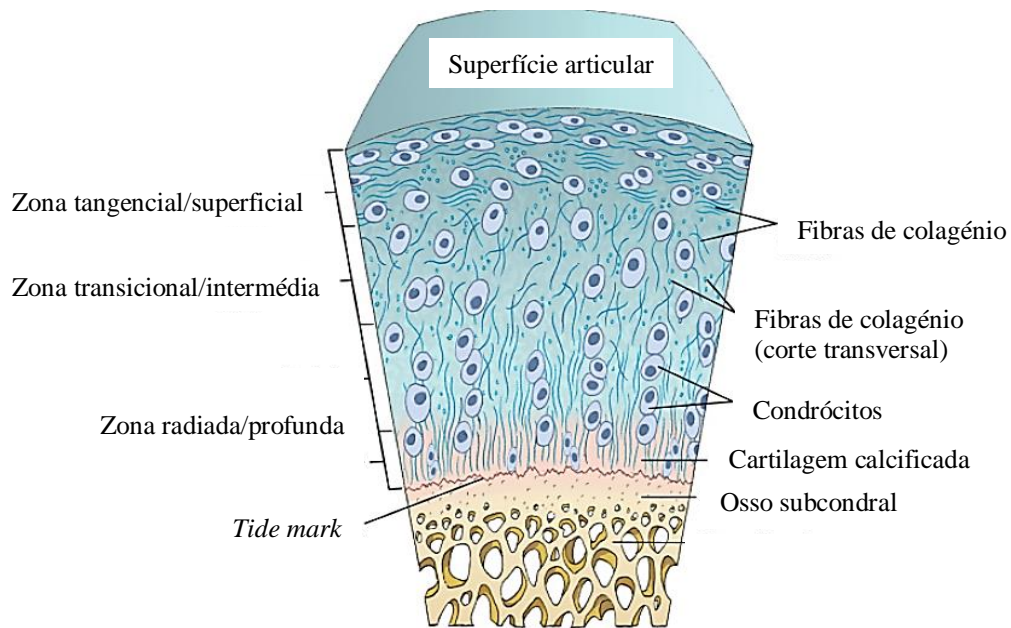
IV – Bibliografia

- Baccarin, R.Y.A., Machado, T.S.L., Lopes-Moraes, A.P., Vieira, F.A.C., Michelacci, Y.M. (2012) “Urinary glicosaminoglycans in horse osteoarthritis. Effects of chondroitin sulfate and glucosamine” in **Research in Veterinary Science**, vol 93, 88-96
- Baxter, G.M., Stashak, T.S. (2011a) “History, visual exam, palpation and manipulation” **Adams & Stashak’s Lameness in Horses**, 6ª edição, 109-149
- Baxter, G.M., Stashak, T.S. (2011b) “Perineural and intrasynovial anesthesia” **Adams & Stashak’s Lameness in Horses**, 6ª edição, 173-183
- Carmona, J.U., Prades, M. (2009) “Pathophysiology of Osteoarthritis” **Compendium Equine**, Janeiro/Fevereiro 2009, 28-37
- Caron, J.P. (2003) “Osteoarthritis” **Diagnosis and Management of Lameness in the Horse**, 1ª edição, 572-584
- Duesterdieck-Zellmer, K.F., Driscoll, N., Ott, J.F. (2012) “Concentration-dependent effects of tiludronate on equine articular cartilage explants incubated with and without interleukin-1 β ” in **American Journal of Veterinary Research**, vol. 73, 1530-1539
- Eurell, J.A., Van Sickle, D.C. (2006) “Connective and supportive tissues” **Dellmann’s Textbook of Veterinary Histology**, 6ª edição, 37
- Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., McIlwraith, C.W. (2009) “Evaluation of the effect of extracorporeal shock wave treatment on experimental induced osteoarthritis in middle carpal joints of horses” in **American Journal of Veterinary Research**, vol.70, 449-454
- García-López, J.M. (2003) “Computed tomography” **Diagnosis and Management of Lameness in the Horse**, 1ª edi., 213-215
- Goodrich, L.R. (2011) “Principles of therapy for lameness” **Adams & Stashak’s Lameness in Horses**, 6ª edição, 957- 982
- Goodrich, L.R., Nixon, A.J. (2006) “Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review” in **The Veterinary Journal**, vol. 171, 51-69
- Hraha, T.H., Doremus, K.M., McIlwraith, C.W., Frisbie, D.D. (2011) “Autologous conditioned serum: The comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood” in **Equine Veterinary Journal**, vol. 43, 516-521
- Hunt, R.J., Northrop, F. (2011) “The thoroughbred racehorse” **Adams & Stashak’s Lameness in Horses**, 6ª edição, 1034-1035

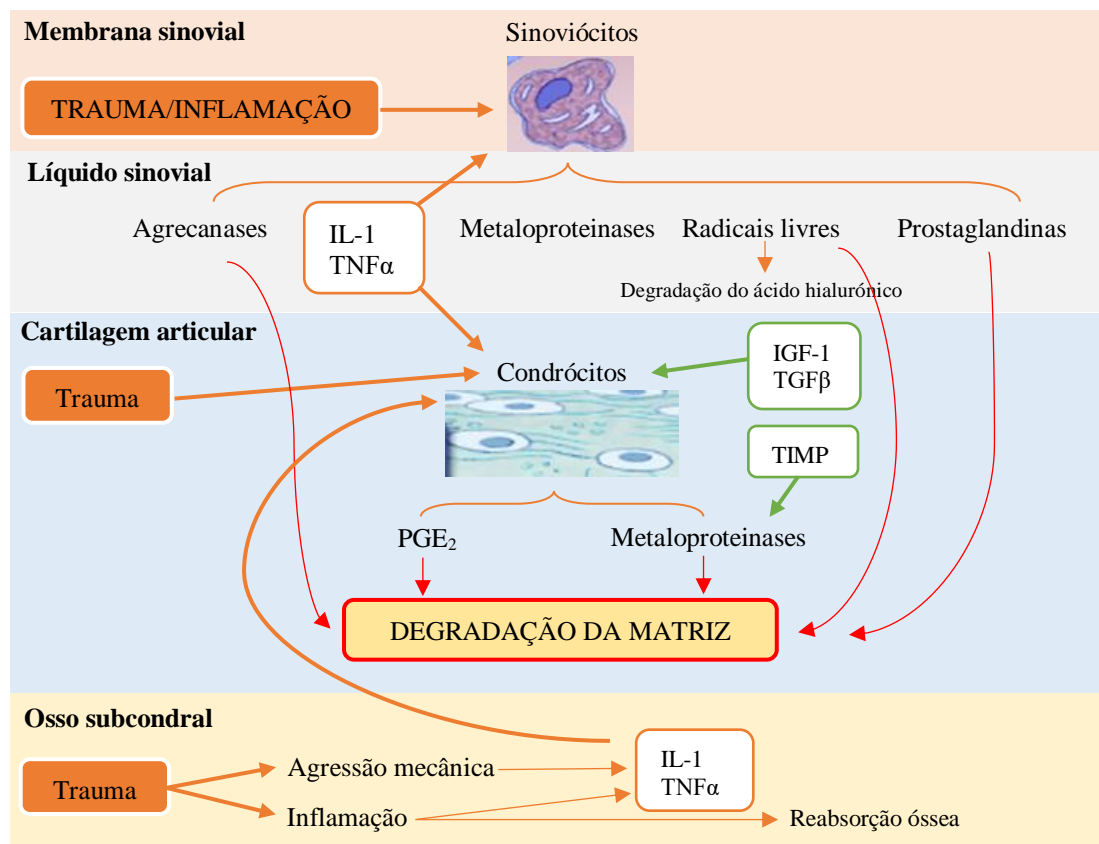
- Maher, O., Snyder, J.R. (2011) "Jumping/Eventing/Dressage horses" **Adams & Stashak's Lameness in Horses**, 6ª edição, 1077-1078
- Maher, M.C., Schnabel, L.V., Cross, J.A., Papich, M.G., Divers, T.J., Fortier, L.A. (2014) "Plasma and synovial concentration of doxycycline following low-dose, low-frequency administration, and resultant inhibition of matrix metalloproteinase-13 from interleukin-stimulated equine synoviocytes" in **Equine Veterinary Journal**, vol. 46, 198-202
- McClure, S.R., Wang, C. (2017) "A preliminary field trial evaluating the efficacy of 4% polyacrylamide hydrogel in horses with osteoarthritis" in **Journal of Equine Veterinary Science**, vol. 54, 98-102
- McIlwraith, C.W. (2002) "Diseases of joints, tendons, ligaments, and related structures" **Adams' Lameness in Horses**, 5ª edição, 459-644
- McIlwraith, C.W. (2010a) "Management of joint disease in the sport horse" in **Feeding and Veterinary management of the sport horse**, 17th Kentucky Equine Research Nutrition Conference, 61-75
- McIlwraith, C.W. (2010b) "The use of intra-articular corticosteroids in the horse: What is known on a scientific basis?" in **Equine Veterinary Journal**, vol. 42, 563-571
- McIlwraith, C.W. (2011a) "Arthroscopy/Endoscopy/Bursoscopy" **Adams & Stashak's Lameness in Horses**, 6ª edição, 460-465
- McIlwraith, C.W. (2011b) "Joint injuries and disease and osteoarthritis" **Adams & Stashak's Lameness in Horses**, 6ª edição, 878-887
- McIlwraith C.W. (2011c) "Surgical" **Adams & Stashak's Lameness in Horses**, 6ª edição, 996-997
- McIlwraith, C.W., Frisble, D.D., Kawcak, C.E. (2012) "The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis" in **Bone & Joint Research**, vol. 1, 297-307
- McIlwraith, C.W., Nixon, A.J., Wright, I.M. (2015) "Postoperative management, adjunctive therapies and rehabilitation procedures" **Diagnostic and Surgical Arthroscopy in the horse**, 5ª edição, 443-446
- Parks, A. (2011) "Therapeutic trimming and shoeing" **Adams & Stashak's Lameness in Horses**, 6ª edição, 994-995
- Pichereau, F., Décory, M., Ramos, G.C. (2014) "Autologous platelet concentrate as a treatment for horses with refractory fetlock osteoarthritis" in **Journal of Equine Veterinary Science**, vol. 34, 489-493

- Spadari, A., Rinnovati, R., Babbini, S., Romagnoli, N. (2015) “Clinical evaluation of intra-articular administration of stanozolol to manage lameness associated with acute and chronic osteoarthritis in horses” in **Journal of Equine Veterinary Science**, vol. 35, 105-110
- Sutton, S., Clutterbuck, A., Harris, P., Gent, T., Freeman, S., Foster, N., Barrett-Jolley, R., Mobasheri, A. (2009) “The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis” in **The Veterinary Journal** 179, 10-24
- Turner, T.A. (2011) “Thermography” **Adams & Stashak’s Lameness in Horses**, 6ª edição, 466-469
- Valdés-Martínez, A., Park, R.D. (2011) “Radiology” **Adams & Stashak’s Lameness in Horses**, 6ª edição, 235-238
- Weinberger, T. (2008) “Clinical experience with ACS/Orthokine/IRAP in horses” **Equine sports medicine**, vol. 3
- Zhao, Z., Ji, H., Jing, R., Liu, C., Wang, M., Zhai, L, Bai, X., Xing, G. (2012) “Extracorporeal shock-wave therapy reduces progression of knee osteoarthritis in rabbits by reducing nitric oxide level and chondrocyte apoptosis” in **Archives of Orthopedic and Trauma Surgery**, vol. 132, 1547-1553

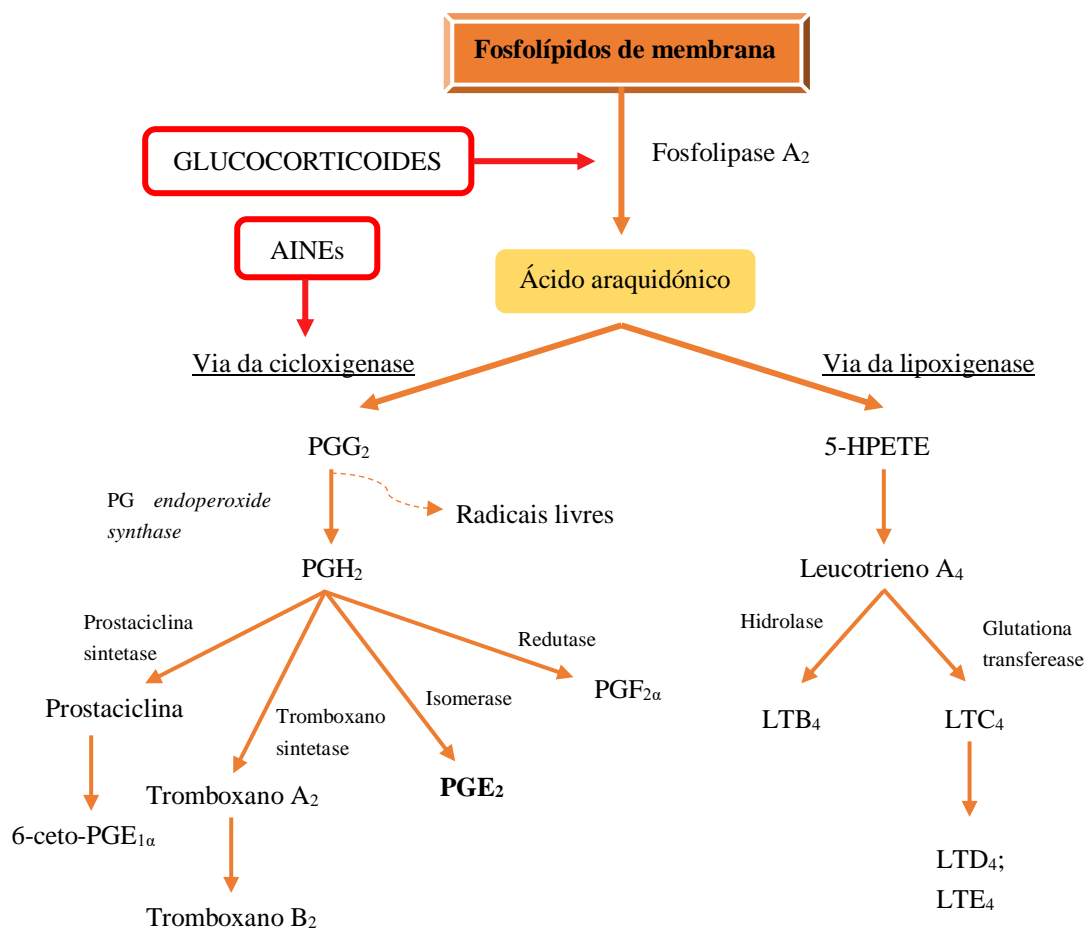
V – Anexos



Anexo 1 – Organização da cartilagem articular. Adaptado de *Adams & Stashak's Lameness in Horses*, 6ª edição, 873



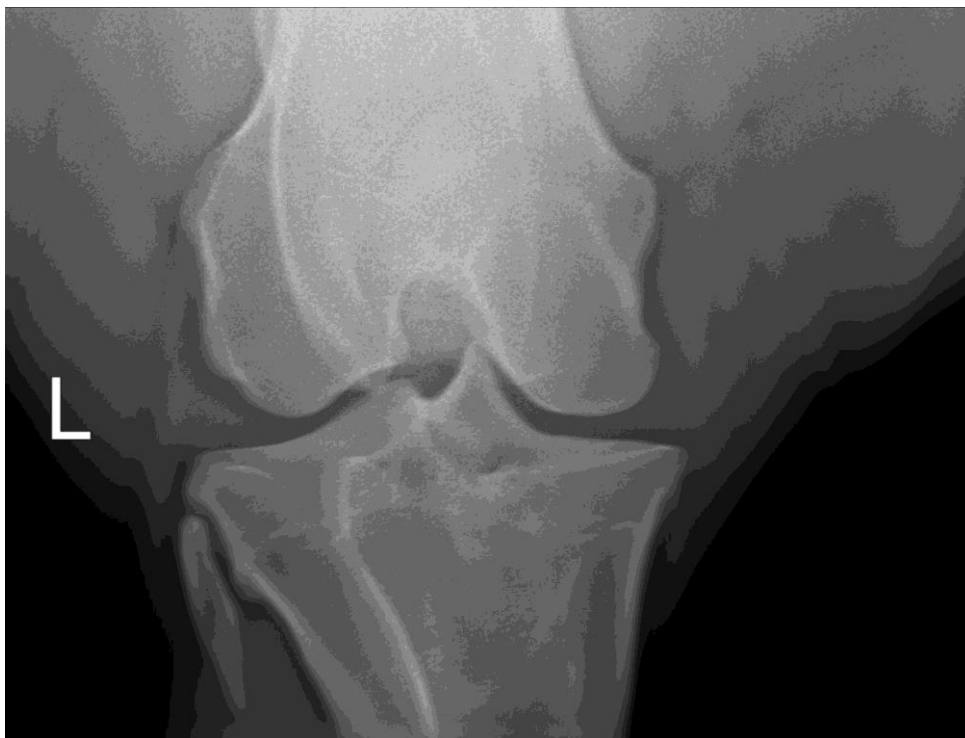
Anexo 2 – Cascata inflamatória da articulação. Adaptado de “*The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis*” in *Bone & Joint Research*, Volume 1, 300



Anexo 3 – Formação do ácido araquidônico a partir dos fosfolípidos de membrana, seu metabolismo e locais de ação dos glucocorticoides e AINEs. PG – Prostaglandina; 5-HPETE – Ácido 5-hidroperoxieicosatetraenóico; LT - Leucotrieno Adaptado de Goodrich, L.R., Nixon, A.J. (2006) “Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review” in *The Veterinary Journal*, vol. 171, 55

Glucocorticoide	Dose recomendada	Duração de ação
Acetonido de triancinolona	6-12mg	Média
Acetato de metilprednisolona	40-100mg	Longa
Acetato de betametasona	3-18mg	Média a longa

Anexo 4 – Glucocorticoides comuns, sua dose e duração de ação. Adaptado de Goodrich, L.R. (2011) “Principles of therapy for lameness” *Adams & Stashak’s Lameness in Horses*, 6ª edição, 965



Anexo 5 – Projeção caudo-cranial (cima) e lateromedial (baixo) da soldra do MPE correspondente ao caso clínico 1. Não são visíveis alterações radiográficas significativas à exceção de algum grau de distensão da cápsula articular. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Jeffrey Foland, *Weatherford*



Anexo 6 – Projeção dorso-palmar da articulação metacarpofalângica do MAD correspondente ao caso clínico 2. É possível visualizar a presença de osteófitos na margem articular distal do III metacarpo e proximal de P1. A distensão articular é também notória. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Daniela Teixeira, Guarda Nacional Republicana



Anexo 7 – Projecção latero-medial da articulação metacarpofalângica do MAD correspondente ao caso clínico 2. É visível distensão articular da articulação metacarpofalângica. Existe ainda remodelação óssea na zona distal palmar de P1, possivelmente com entesófitos. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Daniela Teixeira, Guarda Nacional Republicana